



NNT : 2012 EMSE 0655

THÈSE

présentée par

Abdellah SADKI

pour obtenir le grade de
Docteur de l'École Nationale Supérieure des Mines de Saint-Étienne

Spécialité : **Génie Industriel**

Titre de la thèse

Planification des chimiothérapies ambulatoires avec la prise en compte des protocoles de soins et des incertitudes

Soutenue à Saint-Etienne, le 11 Juin 2012

Membres du jury

Président :	Christian TAHON	Professeur, université de Valenciennes, Valenciennes
Rapporteurs :	Jean-Charles BILLAUT	Professeur, université François-Rabelais, Tours
	Marie-Laure ESPINOUSE	Professeur, université Joseph Fourier, Grenoble
Examineurs :	Alain QUILLIOT	Professeur, université Blaise Pascal, Clermont-Ferrand
	Christian TAHON	Professeur, université de Valenciennes, Valenciennes
Directeurs de thèse :	Xiaolan XIE	Professeur, ENSM-SE, Saint-Etienne
	Franck CHAUVIN	Professeur, Institut de Cancérologie de la Loire, Saint-Etienne

Spécialités doctorales :

SCIENCES ET GENIE DES MATERIAUX
 MECANIQUE ET INGENIERIE
 GENIE DES PROCEDES
 SCIENCES DE LA TERRE
 SCIENCES ET GENIE DE L'ENVIRONNEMENT
 MATHEMATIQUES APPLIQUEES
 INFORMATIQUE
 IMAGE, VISION, SIGNAL
 GENIE INDUSTRIEL
 MICROELECTRONIQUE

Responsables :

J. DRIVER Directeur de recherche – Centre SMS
 F. GRUY Professeur – Centre SPIN
 B. GUY Maître de recherche – Centre SPIN
 J. BOURGOIS Professeur – Fayol
 E. TOUBOUL Ingénieur – Fayol
 O. BOISSIER Professeur – Fayol
 JC. PINOLI Professeur – Centre CIS
 P. BURLAT Professeur – Fayol
 Ph. COLLOT Professeur – Centre CMP

Enseignants-chercheurs et chercheurs autorisés à diriger des thèses de doctorat (titulaires d'un doctorat d'État ou d'une HDR)

AVRIL	Stéphane	MA	Mécanique & Ingénierie	CIS
BATTON-HUBERT	Mireille	MA	Sciences & Génie de l'Environnement	Fayol
BENABEN	Patrick	PR 1	Sciences & Génie des Matériaux	CMP
BERNACHE-ASSOLLANT	Didier	PR 0	Génie des Procédés	CIS
BIGOT	Jean-Pierre	MR	Génie des Procédés	SPIN
BILAL	Essaïd	DR	Sciences de la Terre	SPIN
BOISSIER	Olivier	PR 1	Informatique	Fayol
BORBELY	Andras	MR	Sciences et Génie des Matériaux	SMS
BOUCHER	Xavier	MA	Génie Industriel	Fayol
BOUDAREL	Marie-Reine	PR 2	Génie Industriel	DF
BOURGOIS	Jacques	PR 0	Sciences & Génie de l'Environnement	Fayol
BRODHAG	Christian	DR	Sciences & Génie de l'Environnement	Fayol
BURLAT	Patrick	PR 2	Génie industriel	Fayol
COLLOT	Philippe	PR 1	Microélectronique	CMP
COURNIL	Michel	PR 0	Génie des Procédés	SPIN
DAUZERE-PERES	Stéphane	PR 1	Génie industriel	CMP
DARRIEULAT	Michel	IGM	Sciences & Génie des Matériaux	SMS
DECHOMETS	Roland	PR 1	Sciences & Génie de l'Environnement	Fayol
DESRAYAUD	Christophe	MA	Mécanique & Ingénierie	SMS
DELAFOSSSE	David	PR 1	Sciences & Génie des Matériaux	SMS
DOLGUI	Alexandre	PR 1	Génie Industriel	Fayol
DRAPIER	Sylvain	PR 2	Mécanique & Ingénierie	SMS
DRIVER	Julian	DR 0	Sciences & Génie des Matériaux	SMS
FEILLET	Dominique	PR 2	Génie Industriel	CMP
FOREST	Bernard	PR 1	Sciences & Génie des Matériaux	CIS
FORMISYN	Pascal	PR 1	Sciences & Génie de l'Environnement	Fayol
FRACZKIEWICZ	Anna	DR	Sciences & Génie des Matériaux	SMS
GARCIA	Daniel	MR	Sciences de la terre	SPIN
GIRARDOT	Jean-Jacques	MR	Informatique	Fayol
GOEURLOT	Dominique	MR	Sciences & Génie des Matériaux	SMS
GRAILLOT	Didier	DR	Sciences & Génie de l'Environnement	Fayol
GROSSEAU	Philippe	MR	Génie des Procédés	SPIN
GRUY	Frédéric	MR	Génie des Procédés	SPIN
GUY	Bernard	MR	Sciences de la Terre	SPIN
GUYONNET	René	DR	Génie des Procédés	SPIN
HERRI	Jean-Michel	PR 2	Génie des Procédés	SPIN
INAL	Karim	PR 2	Microélectronique	CMP
KLÖCKER	Helmut	DR	Sciences & Génie des Matériaux	SMS
LAFOREST	Valérie	CR	Sciences & Génie de l'Environnement	Fayol
LERICHE	Rodolphe	CR CNRS	Mécanique et Ingénierie	SMS
LI	Jean-Michel	EC (CCI MP)	Microélectronique	CMP
MALLIARAS	George Grégory	PR 1	Microélectronique	CMP
MOLIMARD	Jérôme	MA	Mécanique et Ingénierie	SMS
MONTHEILLET	Frank	DR 1 CNRS	Sciences & Génie des Matériaux	SMS
PERIER-CAMBY	Laurent	PR 2	Génie des Procédés	SPIN
PIJOLAT	Christophe	PR 1	Génie des Procédés	SPIN
PIJOLAT	Michèle	PR 1	Génie des Procédés	SPIN
PINOLI	Jean-Charles	PR 0	Image, Vision, Signal	CIS
STOLARZ	Jacques	CR	Sciences & Génie des Matériaux	SMS
SZAFNICKI	Konrad	MR	Sciences & Génie de l'Environnement	Fayol
THOMAS	Gérard	PR 0	Génie des Procédés	SPIN
TRIA	Assia		Microélectronique	CMP
VALDIVIESO	François	MA	Sciences & Génie des Matériaux	SMS
VIRICELLE	Jean-Paul	MR	Génie des procédés	SPIN
WOLSKI	Krzysztof	DR	Sciences & Génie des Matériaux	SMS
XIE	Xiaolan	PR 1	Génie industriel	CIS

Glossaire :

PR 0 Professeur classe exceptionnelle
 PR 1 Professeur 1^{ère} classe
 PR 2 Professeur 2^{ème} classe
 MA(MDC) Maître assistant
 DR Directeur de recherche
 Ing. Ingénieur
 MR(DR2) Maître de recherche
 CR Chargé de recherche
 EC Enseignant-chercheur
 IGM Ingénieur général des mines

Dernière mise à jour le : 23 août 2011

Centres :

SMS Sciences des Matériaux et des Structures
 SPIN Sciences des Processus Industriels et Naturels
 Fayol Institut Henri Fayol
 CMP Centre de Microélectronique de Provence
 CIS Centre Ingénierie et Santé

***Planification des chimiothérapies ambulatoires avec la prise
en compte des protocoles de soins et des incertitudes***

11 Juin 2012
Saint-Etienne

Table des matières

Table des matières

Table des matières	1
Liste des tableaux	5
Liste des figures	7
Introduction générale.....	9
1 Contexte et problématique.....	13
1.1 Le cancer	13
1.1.1 Les facteurs de risques	15
1.1.2 Classification des cancers.....	15
1.1.3 Mortalité par cancer	16
1.2 Traitement du cancer	16
1.2.1 La chirurgie	19
1.2.2 La radiothérapie.....	19
1.2.3 La chimiothérapie.....	22
1.2.4 L'offre de soin en cancérologie.....	24
1.3 Processus de prise en charge	25
1.3.1 Le parcours de soins en cancérologie.....	25
1.3.2 Processus de prise en charge en chimiothérapie	26
1.4 Problématique de la prise en charge en chimiothérapie ambulatoire.....	28
1.5 Institut de Cancérologie de la Loire et Contexte de la thèse	30
1.6 Conclusion.....	33
2 Revue de littérature : Production des soins en hôpital de jour.....	35
2.1 Introduction	35
2.2 La planification hospitalière	36
2.3 Planification du bloc opératoire	37
2.4 Planification de la radiothérapie.....	40
2.5 Optimisation des protocoles de traitement chimiothérapie	40
2.6 Planification des soins de chimiothérapie	42
2.7 Conclusions	43
3 Optimisation du planning médical d'un hôpital de jour	45

3.1	Introduction	45
3.2	Modélisation.....	47
3.2.1	Rappel de processus de chimiothérapie	47
3.2.2	Hypothèses préalables	47
3.2.3	Modèle de programmation linéaire en nombres mixtes	49
3.3	Propriétés du problème de planning médical	53
3.4	Optimisation du planning médical en trois phases	54
3.4.1	Planning médical des périodes du matin	54
3.4.2	Planning médical des périodes de l'après-midi.....	55
3.4.3	Optimisation locale du planning médical.....	56
3.5	Résultats numériques.....	58
3.5.1	Paramètres des expérimentations	58
3.5.2	Comparaison des stratégies du planning médical	59
3.5.3	Etude de sensibilité de l'approche en 3-étapes.....	64
3.6	Conclusion.....	65
4	Planification de chimiothérapies ambulatoires	67
4.1	Introduction	67
4.2	Description du problème	68
4.3	Stratégies d'affectation des nouveaux patients	70
4.3.1	Modèle de base pour l'affectation des nouveaux patients.....	70
4.3.2	Stratégies d'affectation des patients	72
4.4	Simulation des stratégies d'affectation des patients.....	74
4.4.1	Modélisation du flux des patients.....	74
4.4.2	Simulation des stratégies d'affectation de nouveaux patients	76
4.5	Comparaison des stratégies de planification des patients	77
4.5.1	Stratégie actuelle	77
4.5.2	Conditions d'expérimentation.....	77
4.5.3	Résultats et interprétations	78
4.6	Conclusion.....	80
5	Ordonnancement des rendez-vous de chimiothérapies ambulatoires	81
5.1	Introduction	81
5.2	Hypothèses préalables	82
5.3	Formulation du problème	83
5.4	Approche par relaxation Lagrangienne	85

5.4.1	Relaxation du problème	85
5.4.2	Problème dual : Algorithme du sous-gradient.....	87
5.5	Résolution du problème relaxé.....	88
5.6	Génération de solutions admissibles	89
5.7	Résultats numériques.....	91
5.8	Conclusion.....	94
6	Planification de chimiothérapies en semaines avec jours fériés	95
6.1	Introduction	95
6.2	Description du problème	96
6.3	Hypothèses préalables	97
6.4	Formulation du problème	98
6.5	Propriétés du problème.....	100
6.6	Résultats numériques.....	101
6.6.1	Jeu de données.....	101
6.6.2	Résultats numériques.....	102
6.7	Conclusion.....	110
	Conclusion générale	95
	Index.....	113
	Bibliographie.....	115

Liste des tableaux

Tableau 1.1 : Les seuils d'activité minimale annuelle pour l'autorisation de traitement du cancer.	18
Tableau 1.2 : répartition des autorisations par établissement et par nombre de pratiques autorisées	25
Tableau 1.3: Exemples de protocoles de chimiothérapie	27
Tableau 1.4 : Exemple du planning de l'hôpital de jour	30
Tableau 3.1: Exemples de protocoles de chimiothérapie	47
Tableau 3.2: Exemples de séances de chimiothérapie sur 8 semaines.	49
Tableau 3.3: Comparaison des performances des trois méthodes	61
Tableau 3.4: Le planning médical initial de l'HDJ	62
Tableau 3.5: Nombre moyen des patients consultés en HDJ	62
Tableau 3.6 : Planning médical généré par l'approche en 3-étapes	63
Tableau 3.7: Le nombre de consultations et le besoin en lits de l'approche 3-étapes	63
Tableau 3.8 : Les stratégies MIP et 3-étapes avec différents taux d'arrivée	64
Tableau 4.1. Notations du problème	70
Tableau 4.2 Besoins en lits (en heures) et consultations supplémentaires des différentes stratégies	80
Tableau 5.1 Mesures d'optimalité des méthodes LS et LR	93
Tableau 5.2 Temps d'attente et temps de dépassement des méthodes LR	94
Tableau 6.1. Notations	98
Tableau 6.2 : déplacements pour un lundi férié avec coût exponentiel	104
Tableau 6.3 : déplacements pour un Mercredi férié avec coût exponentiel	105
Tableau 6.4 : déplacements pour un vendredi férié avec coût exponentiel	106
Tableau 6.5 déplacements pour un lundi férié avec coût linéaire avec $\alpha = 1$	107
Tableau 6.6 : déplacements pour un mercredi férié avec coût linéaire avec $\alpha = 1$	108
Tableau 6.7 : déplacements pour un vendredi férié avec coût linéaire avec $\alpha = 1$	109

Liste des figures

Figure 1.1: La transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse	14
Figure 1.2 : Accélérateur linéaire de radiothérapie	21
Figure 1.3 Le traitement du cancer avec la radiothérapie (en millions de séances).	21
Figure 1.4 Cathéter central pour l'injection de chimiothérapie.....	23
Figure 1.5 Le traitement du cancer avec la chimiothérapie en établissement de santé (en millions de séances)	24
Figure 1.6 : Processus de soins d'une séance de chimiothérapie.	28
Figure 1.7 : Secteurs de l'Institut de cancérologie de la Loire.....	31
Figure 1.8 : l'Institut de Cancérologie de la Loire.	32
Figure 1.9 : Variations de la charge des lits au 1 ^{er} trimestre 2008 à ICL	33
Figure 3.1: les charges journalières des lits observées sur un trimestre.	46
Figure 3.2 : voisinage de la recherche locale	57
Figure 3.3 : Besoins en lits de la stratégie actuelle et de la stratégie <i>MIP</i>	60
Figure 4.1 : Processus de la première présence d'un patient dans l'HDJ.....	68
Figure 4.2: Stratégies d'affectation des patients, S_i représente la stratégie i	73
Figure 4.3 : Flux des nouveaux patients (plaines : flux réel ; hachurées : flux généré)	75
Figure 4.4 Besoins en lits de la planification actuelle et de la stratégie 1.	78
Figure 4.5 Besoins en lits de la stratégie1 et de la stratégie2	79
Figure 4.6 Besoins en lits de la stratégie 2 et la stratégie 3.....	79
Figure 4.7 Performances de la stratégie 3 Vs la planification actuelle	79
Figure 5.1 Modèle du processus de prise en charge.....	83
Figure 5.2 Temps d'attente des patients des méthodes LR et LS.....	92
Figure 5.3 Temps moyen de dépassement des méthodes LR et LS.	92

Figure 6.1 : re-planification des séances pour un lundi férié avec coût exponentiel.....	104
Figure 6.2: re-planification des séances pour un mercredi férié avec coût exponentiel.....	105
Figure 6.3 : re-planification des séances pour un vendredi férié avec coût exponentiel.....	105
Figure 6.4 : re-planification des séances pour un lundi férié avec coût linéaire	107
Figure 6.5 : re-planification des séances pour un mercredi férié avec coût linéaire	108
Figure 6.6 : re-planification des séances pour un vendredi férié avec coût linéaire.....	109
Figure 6.7 : comparaison des charges journalières des lits pour un vendredi férié.....	110

Introduction générale

Le secteur de la santé en France est soumis à de fortes contraintes financières depuis les deux dernières décennies et la sécurité sociale subit des déficits financiers successifs. Cette période de crise impose une réduction importante des marges de tous les acteurs du secteur (Mougeot, 1999; Chahed Jebalia, 2008). Ces derniers se trouvent contraints de s'adapter aux changements pour rester compétitifs tout en veillant à améliorer la qualité de service rendu aux patients.

Avec l'arrivée de la Tarification à l'activité (T2A) issu de la réforme hospitalière du plan Hôpital 2007, qui vise à médicaliser le financement tout en équilibrant l'allocation des ressources financières et en responsabilisant les acteurs de santé, la concurrence atteint son apogée.

La Tarification à l'activité constitue un mode de financement qui vise la mise en place d'un cadre unique de facturation et de paiement des activités hospitalières des établissements de santé publics et privés, quels que soient leur statut et leur spécialité. L'allocation des ressources dans le cadre de la T2A est fondée à la fois sur la nature et le volume de leurs activités. La logique de moyens qui prévalait jusque-là cède la place à une logique de résultats conforme à l'esprit de la loi organique relative aux lois de finances¹ (LOLF). La T2A est un élément central de la gouvernance hospitalière, dans la mesure où ce sont désormais les recettes issues des activités hospitalières qui vont déterminer les dépenses et non l'inverse.

Les établissements de santé sont contraints de recourir à des méthodes et règles de gestion leur permettant de minimiser les coûts engendrés et maximiser le confort et la qualité des soins des patients. Dans cet objectif, beaucoup d'études scientifiques ont vu le jour sur le demi-siècle dernier. Elles ont pour objectif de développer et d'adapter aux systèmes hospitaliers des méthodes scientifiques issues du secteur industriel. Néanmoins, l'exercice est difficile. En effet, l'analyse d'un système hospitalier est basée sur l'observation et la modélisation de flux de patients et non de produits. Ainsi, la spécificité des besoins de chaque patient et les aléas liés aux facteurs humains rendent impossible la normalisation et la connaissance a priori du parcours exact d'un patient dans un système hospitalier. La notion des gammes opératoires des produits à la base de gestion industrielle n'est pas aussi importante dans la gestion hospitalière.

Les travaux de cette thèse sont les fruits de collaborations depuis 2008 entre l'ICL (Institut de cancérologie de La Loire) et le Centre Ingénierie et Santé (CIS) de l'Ecole des Mines de Saint Etienne. CIS et ICL sont tous deux membres de l'Institut Fédératif de Recherche en Science, Ingénierie et Santé (IFRESIS) et participent tous deux aux travaux du Cancéropôle Lyon Auvergne Rhône-Alpes (CLARA) dont Franck Chauvin animait l'axe IV sur Epidémiologie, SHS, Information du Patient et Organisation des Soins. Cette thèse a été initiée avec la volonté de développer une recherche originale sur l'optimisation de la production de soins en cancérologie.

Une étude de terrain de plusieurs mois a été réalisée en 2008 afin d'observer l'organisation des soins à l'ICL et de modéliser les processus de prise en charge et les flux de patients. Un problème s'est très vite imposé : la crise des lits à l'hôpital de jour. Avec l'augmentation de la demande de soins et l'absence de système de planification optimal, de nombreux problèmes se manifestent : augmentation anormale des temps d'attente des patients, stress du personnel soignant, mauvaise exploitation des ressources critiques. Les personnels se plaignaient du manque de lits en hôpital de jour. Nous sommes donc amenés à étudier la gestion des lits en hôpital de jour où les patients viennent pour la chimiothérapie ambulatoire.

¹ Loi organique relative aux lois de finances du 1er août 2001 no2001-692

Suite à l'étude de terrain que nous avons réalisée dans hôpital de jour et les données que nous avons recueillies dans la base des données de l'ICL, nous avons observé que les besoins journaliers en capacité des lits sont fortement déséquilibrés. Ceci est donc la cause de la crise des lits mentionnée précédemment.

Motivés par nos observations du terrain, nous nous intéressons à différentes problématiques de la gestion de soins des patients dans un hôpital de jour en cancérologie. Nous visons à équilibrer au mieux les besoins journaliers en lits tout en prenant en compte l'adhérence aux protocoles de soins, les contraintes des oncologues et les aléas des flux de patients. Au fur et à mesure que nous avançons dans les chapitres, nous passons du niveau tactique pour arriver à un niveau opérationnel (niveau journée). Plus précisément, nous nous concentrons sur le planning médical, l'affectation des nouveaux patients, la planification des rendez-vous pour les patients de l'hôpital de jour et la planification des semaines avec jour férié. L'ordonnancement de la fabrication des chimiothérapies n'est pas abordé dans cette thèse mais il est déjà étudié dans la littérature (Mazier, Billaut, and Tournamille, 2007; Housseman, 2011). La thèse est organisée comme suit.

Dans le chapitre 1 nous faisons un survol de l'état des lieux des modalités de traitement du cancer et de l'offre de soins. Nous nous intéressons ensuite aux différentes problématiques de l'organisation des soins pour la lutte contre le cancer. Plus précisément, au processus de prise en charge de la chimiothérapie ambulatoire dans le cadre d'un hôpital de jour en cancérologie. Dans le chapitre 2, nous présentons un bref état de l'art des publications sur les différentes thématiques de la gestion hospitalière avec un accent sur les recherches concernant l'optimisation de la production des soins en cancérologie.

Le chapitre 3 aborde le problème de planification des créneaux horaires de consultation des médecins oncologues en chimiothérapie ambulatoire. Le problème consiste à définir pour chaque médecin les créneaux dans lesquels il consulte ses patients tout en équilibrant les besoins journaliers en lits. Nous proposons tout d'abord une formulation du problème du planning médical sous la forme d'un modèle de programmation linéaire en nombres mixtes (Mixed Integer Programming ou MIP), qui prend en compte les contraintes de capacité des ressources tels que la capacité de consultation des oncologues et les besoins en lits pour l'ensemble des séances de chimiothérapie. La caractéristique la plus importante de notre modèle MIP est la modélisation explicite et originale des protocoles de traitement des patients qui donne une estimation précise des besoins des patients en ressources au fil du temps. Ensuite, nous proposons une approche en trois étapes, qui déterminent d'abord le planning du matin, puis planifie l'après-midi en prenant en compte le planning du matin déjà calculé. Enfin, la troisième étape implémente une optimisation par recherche locale pour améliorer le planning médical des deux premières étapes.

Le résultat direct des méthodes présentées dans le chapitre 3 est l'obtention d'un planning optimal par rapport aux données du passé. Un nouveau problème se dégage et est abordé dans le chapitre 4, Il s'agit de la planification des nouveaux patients de chaque semaine venant pour la première fois à l'hôpital de jour afin de déterminer leur jour de chimiothérapie. Cette planification doit respecter la contrainte du médecin référent, des capacités de consultation et équilibrer au mieux les besoins en lits. Compte tenu des cycles de traitements des patients, la difficulté majeure de cette planification est l'anticipation de l'impact de la planification d'une semaine sur les semaines suivantes et des besoins en ressources dans le futur. Dans ce chapitre, nous présentons trois stratégies de planification et décrivons un algorithme de simulation pour évaluer ces stratégies de planification. Les stratégies de planification proposées exploitent les informations contenues dans les protocoles de soins des patients et utilisent l'optimisation Monte Carlo pour mieux prévoir les besoins en ressources dans les semaines à venir pour les patients connus ou encore inconnus.

Au niveau du chapitre 5, nous traitons un problème à l'échelle d'une journée. Il s'agit du problème d'ordonnancement des rendez-vous des patients nécessitant une chimiothérapie le même jour. Ce problème consiste à déterminer d'un côté les rendez-vous de chimiothérapie de tous les patients qui viennent le même jour, et de l'autre, les horaires de consultation des oncologues sur cette journée, avec

comme objectifs la réduction du temps d'attente des patients et la réduction de l'horaire d'ouverture de l'hôpital de jour.

Le dernier chapitre de cette thèse présente une méthode pour remédier au problème des semaines comportant des jours fériés. Les traitements étant cadencés suivant un protocole précis, les jours fériés perturbent énormément le fonctionnement du service et altèrent la qualité des soins. Nous proposons une méthode fondée sur la programmation linéaire en nombres mixtes pour la planification des chimiothérapies en semaines avec jours fériés. L'objectif est de pouvoir répartir la charge de travail du jour férié sur quelques jours en amont et en aval de ce dernier sans trop dégrader l'efficacité du traitement, ni surcharger le travail de l'HDJ.

1 Contexte et problématique

Ce chapitre est consacré à la présentation du contexte de notre étude et de la définition des problématiques rencontrées pour la prise en charge des patients atteints de cancer. Nous faisons un survol de l'état des lieux des modalités de traitement du cancer et de l'offre de soins. Ensuite, nous présentons l'organisation des soins pour la lutte contre le cancer. Plus précisément, le processus de prise en charge de la chimiothérapie ambulatoire dans le cadre d'un hôpital de jour en cancérologie est présenté. Nous essayons ensuite de caractériser la problématique de l'organisation de traitement par chimiothérapie.

1.1 Le cancer

Le cancer représente la première cause de décès en France chez l'homme (33 % de l'ensemble des décès masculins) et la deuxième cause chez la femme (24 % de l'ensemble des décès féminins) (INCa 2011). Par abus de langage, on utilise le mot cancer au singulier, or en réalité il désigne un ensemble de maladies très différentes les unes des autres. Un cancer survient à partir d'une cellule normale altérée par un certain nombre d'anomalies de la division cellulaire – des mutations – qui ne sont pas réparées par les processus habituels. La cellule devient anormale et, si elle n'est pas détruite, se multiplie pour former une tumeur.

Des points de contrôle sont programmés entre chaque phase du cycle cellulaire, afin de vérifier que le processus en cours se déroule de façon normale. C'est l'occasion pour la cellule d'identifier la survenue d'éventuelles anomalies dans son cycle cellulaire et de déclencher soit une action de correction de ces erreurs soit son autodestruction (apoptose²).

Si ces erreurs ne sont pas réparées, elles s'accumulent. C'est cette accumulation, au fil des divisions, qui est à l'origine du cancer (voir Figure 1.1).

² Mort programmée des cellules de l'organisme. Les cellules cancéreuses perdent cette propriété.

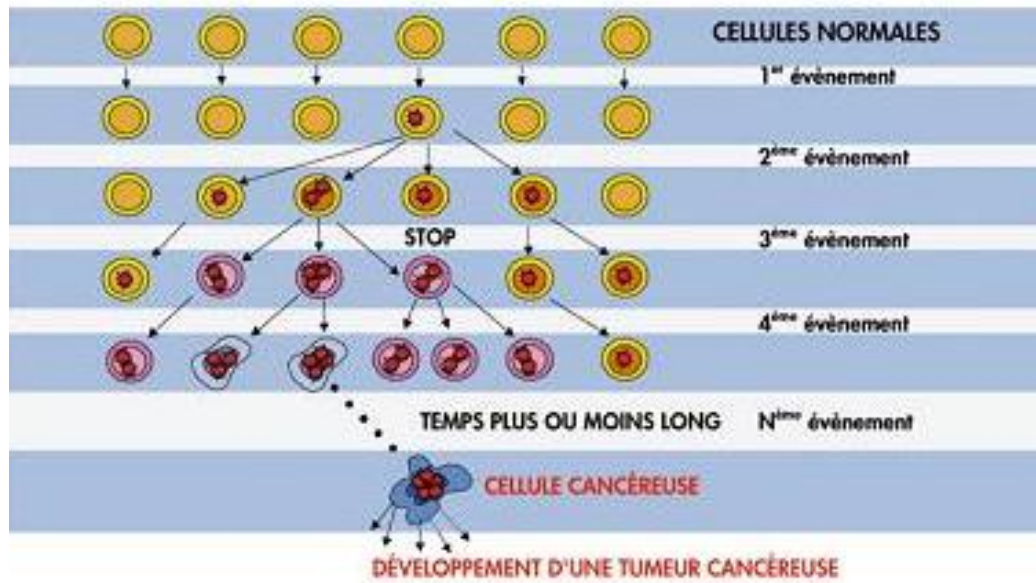


Figure 1.1: La transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse

Les anomalies qui se produisent sont des mutations génétiques, engendrées par des erreurs lors de la réplication - ou reproduction - de l'ADN³, et donc des gènes, lorsque la cellule se divise. Dans la majorité des cas, ces mutations surviennent sur l'ADN d'une cellule somatique d'un tissu particulier, par exemple, sur l'ADN d'une cellule du colon.

Les cellules somatiques désignent l'ensemble des cellules de l'organisme qui ne sont pas impliquées dans la reproduction et la fécondation, autrement dit, toutes les cellules de l'organisme sauf les ovules et les spermatozoïdes. Pour cette raison, la mutation ne sera pas transmise à la descendance. On parle de forme sporadique lorsque ce sont ces mutations dites somatiques qui sont impliquées dans un cancer.

Ces mutations sont dues soit au hasard soit à l'exposition à un facteur de risque. On dit qu'elles sont acquises. L'erreur qui se produit au niveau de l'ADN peut prendre différentes formes et conduire à différents types de mutations :

- Il peut s'agir de mutations ponctuelles qui entraînent des variations très légères sur l'ADN et génèrent des polymorphismes, sans conséquence dans la plupart des cas. On dit que la mutation est silencieuse. Cependant, il est à noter que des recherches sont en cours pour élucider le rôle de certains polymorphismes dans la survenue, par exemple, des cancers bronchiques.
- Il peut s'agir de mutations ponctuelles plus complexes entraînant des effets plus graves.
- Il peut s'agir enfin d'anomalies plus importantes impliquant des gènes entiers comme des délétions (pertes) ou des translocations (échanges) de chromosome ou de parties de chromosome. Par exemple, une partie d'un chromosome peut se détacher pour aller se déposer sur un autre. C'est ce type de phénomène que l'on retrouve dans les leucémies myéloïdes chroniques où se produit une translocation entre les chromosomes 9 et 22.

Enfin, la cellule acquiert les caractéristiques d'une cellule cancéreuse : elle se multiplie de façon anarchique, en perdant en partie son caractère différencié (son identité liée au tissu auquel elle appar-

³ Abréviation d'acide désoxyribonucléique.

tenait). L'évolution se fait d'abord localement, puis peut s'étendre via le sang et la lymphe à d'autres endroits du corps où se forment les métastases⁴.

1.1.1 Les facteurs de risques

Un cancer n'est jamais le résultat d'une cause unique. Il faut un ensemble de facteurs, qui plus est, susceptibles d'interagir entre eux, pour que la maladie se développe. Un certain nombre de ces facteurs, externes et internes, ont été identifiés.

Les facteurs externes

Les facteurs externes sont liés à l'environnement (rayonnements, virus, produits industriels...) ou au mode de vie (tabac, alcool, alimentation...). On a ainsi des preuves que les agressions répétées de l'ADN des cellules par certains produits chimiques, comme le tabac, ou par des rayonnements (d'origine nucléaire ou solaire) favorisent l'apparition de cellules cancéreuses. Des virus et des bactéries peuvent aussi être à l'origine de certains cancers comme celui du col de l'utérus relié au papillomavirus humain, celui du foie relié au virus de l'hépatite B ou encore celui de l'estomac relié à la bactérie *Helicobacter pylori*.

En agissant sur ces facteurs externes (en ne fumant pas, en limitant sa consommation d'alcool, en évitant de s'exposer trop au soleil, en ayant une alimentation saine et, lorsqu'il existe un vaccin adapté, en se faisant vacciner contre les virus à risque), on estime que 40% des cancers pourraient être évités (Institut National du Cancer, 2011; Institut national du cancer, 2010).

Les facteurs internes

On peut citer parmi eux l'âge et l'hérédité :

- Le vieillissement joue en effet un rôle fondamental. Même si les cancers peuvent apparaître à tout âge, ils sont beaucoup plus fréquents à partir de 60 ans. Cela est dû au cumul des agressions externes subies par les cellules et, probablement, à la moindre efficacité des mécanismes de réparation de l'ADN chez les personnes âgées. L'hérédité peut également jouer un rôle. Certaines personnes ont plus de risques de développer un cancer que les autres parce que, à leur naissance, elles portent déjà des mutations dans un ou plusieurs de leurs gènes, des mutations héritées de leurs parents et présentes dans toutes leurs cellules.
- Tout se passe alors, comme si les cellules de ces personnes avaient déjà franchies plusieurs étapes pouvant conduire au processus de cancérisation. De fait, un nombre moins important de mutations acquises ultérieurement, lors du développement ou de la vie adulte, est alors nécessaires pour générer ce processus.

1.1.2 Classification des cancers

Il existe plusieurs types de cancers, qui sont déterminés en fonction de l'histologie, autrement dit la nature du tissu dans lequel ils se développent. Ainsi, on distingue :

- les carcinomes ; les cellules cancéreuses apparaissent dans un épithélium, c'est-à-dire un tissu recouvrant les surfaces internes (tissu de revêtement des organes) ou externes (épi-

⁴ Croissance d'une cellule tumorale à distance du site initialement atteint.

derme par exemple). Dans cette famille, on distingue les adénocarcinomes qui se développent à partir de l'épithélium d'une glande telle que le sein et la prostate.

- les sarcomes ; les cellules cancéreuses apparaissent dans un tissu « de support » comme les os, la graisse ou les muscles. On parle d'ostéosarcomes (sarcomes des os), de liposarcomes (sarcomes des tissus graisseux) et de rhabdomyosarcomes (sarcomes des muscles striés).
- les cancers hématopoïétiques ; le cancer affecte le sang ou les organes lymphoïdes, organes dans lesquels certaines cellules du sang acquièrent leur fonction. C'est le cas, par exemple, des leucémies et des lymphomes.

Une autre classification oppose les tumeurs solides aux tumeurs des cellules sanguines. Les tumeurs solides, caractérisées par une masse individualisée, sont distinguées des cancers atteignant des cellules sanguines, qui sont diffuses dans l'organisme et principalement présentes dans la moelle osseuse ou le sang. La majorité des cancers sont des tumeurs solides.

1.1.3 Mortalité par cancer

Le cancer est la seconde cause de mortalité en US sur l'année 2010, il représente à lui seul 26% des décès (Turkcan et al., 2011). Selon le rapport de synthèse annuel des données relatives aux cancers publié par l'INCa (INCa 2011), au cours de la période 2004-2008, en moyenne, 148 737 décès par cancer ont été enregistrés chaque année en France dont 88 378 hommes et 60 359 femmes. Le taux moyen de mortalité (standardisé monde) est deux fois plus élevé chez l'homme que chez la femme : les taux sont respectivement de 158,6 décès pour 100 000 hommes et 79,1 décès pour 100 000 femmes. Chez l'homme, l'âge médian au décès des patients est de 72 ans et varie entre 45 et 81 ans selon les localisations cancéreuses. Chez la femme, l'âge médian est de 76 ans et varie de 64 à 82 ans (Institut National du Cancer, 2011).

En revanche, le cancer est la première cause de décès prématuré avant 65 ans aussi bien chez l'homme que chez la femme et représente respectivement 38% des décès masculins et 47 % des décès féminins observés sur la période 2004-2008.

Le rapport de l'Inca (Institut National du Cancer, 2011) affirme que le nombre de décès en 2011 par cancer est estimé à 147500, (84 500 hommes et 63 000 femmes). Avec 21 000 décès estimés en 2011, le cancer du poumon reste de loin le cancer le plus mortel chez l'homme, devant le cancer colorectal (9 200 décès) et le cancer de la prostate (8 700 décès). Chez la femme, le cancer du sein se situe en tête de la mortalité, avec 11 500 décès en 2011, devant le cancer colorectal (8 300 décès) et le cancer du poumon (8 100 décès). Néanmoins, le taux de mortalité par cancer du sein chez la femme diminue en France depuis près de 15 ans. Les projections pour 2011 estiment les taux de mortalité (standardisés monde) des cancers à 138,6 pour 100 000 personnes-années chez l'homme et 77,6 pour 100 000 personnes-années (Institut National du Cancer, 2011).

1.2 Traitement du cancer

Les augmentations conjuguées et rapides de l'incidence des cancers et de la démographie de la population entraînent un nombre croissant de nouveaux patients atteints de cancer, estimé à 358000 en 2010 (Institut national du cancer, 2010), soit + 12 % de nouveaux cas nécessitant un traitement, par rapport à 2005 (320 000 cas). En l'absence de traitement, la majorité des cancers (tumeurs dites « solides ») évoluent en suivant les mêmes étapes, mais à des vitesses très variables et selon des modalités propres à chaque type de cancer. Cette évolution est décrite par stade reposant sur l'étendue et le volume de la tumeur:

- le stade 1 qui correspond à une tumeur unique et de petite taille,
- le stade 2 qui correspond à un volume local plus important,
- le stade 3 qui correspond à un envahissement des ganglions lymphatiques ou des tissus avoisinants,
- le stade 4 qui correspond à une extension plus large dans l'organisme sous forme de métastases.

Heureusement, Cette évolution n'est pas inévitable et il existe des moyens pour rompre le cycle. Tout d'abord, la prévention qui consiste à ne pas s'exposer aux facteurs cancérogènes pour éviter l'apparition des lésions.

Ensuite, le dépistage des lésions précancéreuses, lorsqu'il est possible, permet de les retirer avant qu'elles ne dégénèrent en cancer. C'est ce que permet, par exemple, le frottis cervicovaginal (dépistage du cancer du col de l'utérus). Plus fréquemment, le dépistage permet de détecter des petites tumeurs avant l'apparition de symptômes grâce à des examens tels que la mammographie (dépistage du cancer du sein). La détection précoce consiste à identifier les signes d'alerte dès leur apparition : ils varient d'un cancer à l'autre, mais il est important de savoir les reconnaître (toux persistante, présence de sang dans les selles, grosseur qui ne diminue pas...) et de consulter sans attendre.

Dans la majorité des cas, plus un cancer est soigné tôt, moins les traitements sont lourds et meilleurs sont les chances de guérison.

Les organisations des soins en cancérologie ont évolué de façon très importante au cours de la dernière décennie notamment par les dispositions prises dans le plan cancer et de l'Institut National du Cancer (INCa). La gradation des soins a été organisée sur la base de sites de cancérologie (sites de référence, sites orientés et structures de proximité) et d'un fonctionnement en réseau centré autour du patient et de son médecin traitant, renforcée par des structures de coordination en cancérologie (3C), la formalisation explicite de réseau régionaux de cancérologie, et de pôles régionaux de cancérologie, le développement de coopération interrégionales dans le cadre des cancéropôles. De nombreuses innovations ont été développées telles que le dispositif d'annonce, la pluridisciplinarité au sein de réunions de concertations pluridisciplinaires (RCP), l'engagement de plans personnalisés de soins, la mise en œuvre de soins de supports et notamment la prise en charge de la douleur et des soins palliatifs.

Des renforcements techniques et de compétences ont pu être accompagnés et ont permis des avancées significatives dans le domaine de l'imagerie médicale (en coupe et en médecine nucléaire), du dépistage et des prises en charge notamment en radiothérapie par la modernisation du parc des appareils.

L'amélioration de la prise en charge des patients est un objectif permanent des acteurs de la santé. Ils mettent en œuvre, depuis plusieurs années, des programmes d'amélioration de la qualité leur permettant d'assurer à chaque patient une prise en charge regroupant une proposition thérapeutique, reposant sur l'utilisation de référentiels de bonnes pratiques cliniques (appelé protocoles de soins) validés par la communauté scientifique, concertée entre les spécialistes impliqués dans la prise en charge de la maladie (réunion de concertation pluridisciplinaire). Un programme personnalisé de soins, issu de cette proposition thérapeutique et permettant au patient de prendre la décision thérapeutique le concernant avec le médecin qui le lui présente. Ce programme de soins est proposé au patient dans le cadre d'un accompagnement individuel (consultations spécialisées et spécifique d'annonce, remise de documents d'information, proposition d'aides complémentaires...).

Pour traiter les malades atteints de cancer, les établissements de santé doivent depuis fin 2009 disposer d'une autorisation spécifique (cf. Tableau 1.1), délivrée par leur agence régionale de l'hospitalisation (ARH). Ce dispositif d'autorisation, est issu d'un travail commun du ministère de la santé, de l'Institut National du Cancer (INCa), des fédérations hospitalières, des professionnels de

santé et de la Ligue nationale contre le cancer. Il repose sur un cadre juridique spécifique, défini en 2007⁵⁶ (Institut national du cancer, 2010).

Les traitements concernés par cette autorisation cancer sont les suivants:

- la chirurgie des cancers,
- la radiothérapie externe,
- la chimiothérapie et traitements médicaux du cancer.

Chaque établissement de santé peut obtenir une autorisation pour une ou plusieurs de ces modalités de traitement. Pour être autorisés à pratiquer les traitements du cancer, les établissements de santé doivent remplir trois types de conditions :

- Réaliser une activité annuelle minimale dans la discipline thérapeutique pour laquelle ils sollicitent une autorisation.

Tableau 1.1 : Les seuils d'activité minimale annuelle pour l'autorisation de traitement du cancer.

TRAITEMENT	PATHOLOGIES	ACTIVITÉ MINIMALE (par an/en moyenne sur les trois dernières années)
CHIRURGIE DES CANCERS (POUR LES 6 SPÉCIALITÉS SOUMISES À SEUIL)	MAMMAIRE	30 interventions
	DIGESTIVE	30 interventions
	UROLOGIQUE	30 interventions
	THORACIQUE	30 interventions
	GYNÉCOLOGIQUE	20 interventions
	ORL ET MAXILLO-FACIALE	20 interventions
RADIOTHÉRAPIE EXTERNE		600 patients
CHIMIOTHÉRAPIE		80 patients dont au moins 50 en ambulatoire

- Faire accéder leurs patients à 6 critères transversaux de qualité, quel que soit le cancer pour lequel ils sont soignés. Les 6 conditions transversales de qualité fondées sur l'objectif d'une prise en charge globale dès le diagnostic initial, garantissent aux patients le bénéfice des mesures suivantes :
 1. le dispositif d'annonce,
 2. la concertation pluridisciplinaire,
 3. le respect des référentiels de bonne pratique,
 4. la remise d'un programme personnalisé de soins,
 5. l'accès aux soins complémentaires et d'accompagnement des malades,
 6. l'accès aux innovations et à la recherche clinique.

⁵ Décret n°2007- 388 et 389 du 21 mars 2007 relatif aux conditions d'implantation et aux conditions techniques de fonctionnement.

⁶ Arrêté du 29 mars 2007 fixant les seuils d'activité minimale annuelle applicables à l'activité de soins de traitement du cancer.

- Remplir les critères d'agrément définis par l'INCa spécifiquement pour chacune des modalités de traitement du cancer (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie).

1.2.1 La chirurgie

La chirurgie, qui permet d'enlever une tumeur localisée mais également de poser ou de confirmer un diagnostic, constitue l'une des grandes disciplines thérapeutiques du cancer. Des critères de qualité spécifiques à cette discipline ont été définis dans le cadre de l'autorisation des établissements de santé en cancérologie. Des seuils d'activité minimale ont été, par ailleurs, fixés pour la chirurgie des cancers du sein, des cancers digestifs, urologiques, thoraciques, gynécologiques, ORL et maxillo-faciales. Ce dispositif vise à assurer à toutes les personnes malades une prise en charge de qualité sur l'ensemble du territoire.

La chirurgie a pour objectif de retirer la tumeur et d'évaluer sa gravité et son étendue. Les ganglions proches de la tumeur sont immédiatement analysés. Les techniques chirurgicales étant de moins en moins invasives, l'intervention préserve de plus en plus la partie atteinte en n'enlevant que la tumeur. Toutefois, cette pratique n'est possible que dans certaines localisations spécifiques et parfois ne permet pas de retirer toutes les cellules malades.

Pour des petites tumeurs bien localisées, la coelioscopie par exemple permet d'effectuer de petites ouvertures et d'entraîner moins de complications post opératoires. Une simple ablation peut suffire pour certains cancers, comme celui de la peau évoluant lentement. Une intervention chirurgicale est le plus souvent suivie d'autres traitements comme la chimiothérapie ou la radiothérapie afin de prévenir les récurrences et l'apparition ou le développement des métastases.

1.2.2 La radiothérapie

La radiothérapie occupe une place incontestable dans la politique de lutte contre le cancer (Figure 1.3). Environ 200 000 nouveaux malades sont traités chaque année par radiothérapie. La radiothérapie permet de détruire les cellules cancéreuses en les irradiant et en modifiant le patrimoine génétique des cellules, les empêchant ainsi de se développer. Elle peut être utilisée seule ou associée à la chirurgie et à la chimiothérapie.

La dose délivrée doit pouvoir provoquer des lésions suffisamment importantes de l'ADN des cellules cancéreuses pour qu'elles ne puissent pas les réparer. Comme la chirurgie, la radiothérapie a un inconvénient majeur qui provient de la difficulté à traiter des tumeurs localisées à des endroits difficiles d'accès sans endommager les organes qui les entourent.

Elle ne se conçoit, pour être performante et sûre, que dans un environnement technique très important. Cet équipement comprend :

- Un scanner, pour bien repérer le volume tumoral et les organes critiques,
- Un conformateur, qui permet le tracé des contours cutanés dans des plans transverses ou sagittaux,
- Un simulateur, appareil de radiodiagnostic qui permet le centrage des faisceaux; il simule l'appareil de traitement en permettant de voir ce qui sera irradié par chaque faisceau,
- Un système informatique, pour faire la dosimétrie, c'est à dire visualiser la distribution spatiale de la dose et calculer les temps de traitement.

A. Le rythme des séances et la surveillance

La dose totale de rayons à administrer est variable selon la tumeur et le dossier du malade. Le rythme de traitement comporte en général 5 séances par semaine pendant un ou deux mois. L'irradiation dure quelques minutes et la séance une bonne quinzaine de minutes. La majorité du temps de la radiothérapie réside dans la mise au point du patient à chaque séance.

Avec la radiothérapie, une reprise immédiate de l'activité est le plus souvent possible. Les séances sont habituellement quotidiennes, excepté le weekend. Le patient est revu chaque semaine par le radiothérapeute pour vérifier la bonne tolérance au traitement.

B. Les différents types de radiothérapie

Les différents traitements varient selon le type d'énergie et de rayonnement utilisé.

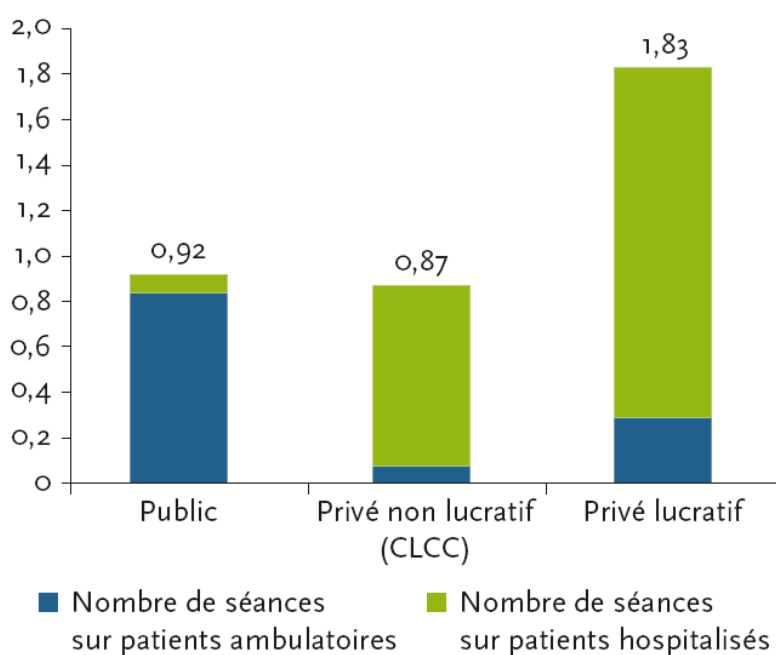
La radiothérapie peut être utilisée avant l'intervention chirurgicale afin de réduire la taille de la tumeur ou après l'opération pour détruire les cellules cancéreuses qui n'ont pas pu être enlevées, afin d'éviter les récives.

- La radiothérapie externe consiste à utiliser des appareils émettant des radiations ionisantes. La radiothérapie externe est la plus connue et la plus utilisée, la source de rayonnement est à l'extérieur du patient. Les bombes au cobalt, qui utilisent une source radioactive γ de cobalt 60, ont pratiquement disparu, au moins dans les pays développés, au profit des accélérateurs linéaires d'électrons produisant des faisceaux de rayons X de haute énergie et des faisceaux d'électrons. Il existe trois techniques principales : la radiothérapie conventionnelle, la radiothérapie conformationnelle et la tomothérapie ou radiothérapie hélicoïdale, mais qui est peu répandue.
- La curiethérapie permet de traiter les patients à l'aide de sources radioactives placées au contact direct de la tumeur ou dans la tumeur. La curiethérapie délivre une dose forte de rayonnement dans la tumeur et très peu dans les tissus voisins.

Les accélérateurs linéaires (voir Figure 1.2): Ils accélèrent des électrons qui sont projetés sur une cible en tungstène, ce qui crée des photons et électrons de haute énergie variable entre 4 MeV et 25 MeV. Ils peuvent aussi produire des électrons de 3 MeV à 40 MeV. Ce sont les appareils de base de tout service de radiothérapie. Un accélérateur de particules comprend une source d'électrons à l'extrémité d'une section accélératrice sous vide. Ces électrons sont accélérés par une onde de haute fréquence générée par un klystron ou un magnétron. Ils acquièrent ainsi une énergie très élevée de 4 à 25 MeV. Les électrons peuvent avoir une double destinée. Soit ils sont projetés sur une cible (anode) et ils sont transformés en rayons X de très haute énergie, soit ils sont extraits directement de l'accélérateur et réalisent ainsi un faisceau d'électrons dont l'énergie peut aller de 4 à 25 MeV selon les appareils. Un accélérateur est donc un appareil qui peut fournir au choix soit des rayons X, soit des électrons. Les petits accélérateurs émettent des rayons X de 4 à 6 MV qui ont des propriétés proches du cobalt. Les gros accélérateurs émettent soit des rayons X de 10 à 25 MeV qui n'entraînent plus aucune réaction cutanée et ont un rendement 50 % à 20 cm environ sous la peau, soit des électrons dont on peut faire varier l'énergie entre 4 et 25 MeV environ et qui sont bien adaptés à l'irradiation des lésions superficielles. Le traitement par radiothérapie peut être réalisé en hospitalisation comme en ambulatoire.



Figure 1.2 : Accélérateur linéaire de radiothérapie

Figure 1.3 Le traitement du cancer avec la radiothérapie (en millions de séances)⁷.

La curiethérapie

⁷ CLCC : centre de lutte contre le cancer.

C'est une technique de radiothérapie « interne », elle utilise des sources radioactives (petits fils ou grains) qui sont mises en place, soit temporairement (cancers de l'utérus), soit définitivement (cancer de la prostate) au contact de la tumeur. Une hospitalisation courte peut être nécessaire.

L'hormonothérapie

La croissance de certains cancers hormono-dépendants, comme celui du sein et de la prostate par exemple, peut être favorisée par des hormones pour lesquelles ces cancers ont des récepteurs spécifiques.

L'hormonothérapie consiste à empêcher les hormones d'influencer la croissance d'une tumeur en les empêchant d'agir sur la multiplication des cellules cancéreuses. Dans le cancer du sein, l'hormonothérapie permet de bloquer les œstrogènes. Dans le cancer de la prostate, l'hormonothérapie bloque les androgènes. L'hormonothérapie pour le cancer de la prostate peut provoquer une impuissance, pour le cancer du sein, elle peut entraîner des bouffées de chaleur et un arrêt des cycles menstruels. Enfin, certains médicaments peuvent entraîner une augmentation des risques de thrombose (caillot de sang dans les veines).

L'immunothérapie

L'immunothérapie stimule les défenses normales de l'organisme afin que celui-ci lutte contre la tumeur maligne et la détruise. Elle modifie les moyens de défense naturels de l'organisme, soit par injection de sérum ou d'immunoglobuline qui apporte les anticorps spécifiques (immunothérapie passive), soit par la vaccinothérapie qui suscite la production de ces anticorps (immunothérapie active).

Dans le traitement contre le cancer, elle a pour but de venir en aide à l'organisme ou plus exactement au système immunitaire pour non seulement combattre la maladie mais aussi pour protéger le corps contre certains effets secondaires provoqués par les traitements.

Les thérapies cellulaires

Les thérapies cellulaires consistent à utiliser les cellules humaines dans le but de prévenir, traiter ou atténuer une maladie. Elles sont utilisées actuellement pour les greffes de moelle osseuse. La possibilité d'injecter des cellules stimulant le système immunitaire pourrait permettre de vacciner contre certains cancers.

1.2.3 La chimiothérapie

La chimiothérapie consiste à administrer – de manière cyclique- des médicaments cytotoxiques qui détruisent les cellules cancéreuses. L'idée de base est que les cellules saines résistent mieux aux agressions que les cellules cancéreuses. Ainsi, le nombre de cellules malades diminue progressivement.

La chimiothérapie est destinée à diminuer au maximum le risque de réapparition de la maladie, et elle est le plus souvent effectuée après l'intervention chirurgicale. Le rythme et la durée du traitement varient en fonction de chaque cancer, de chaque patient et du protocole établi au cours de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Les protocoles servent à normaliser et à coordonner la thérapie. Ils contiennent généralement la description détaillée du traitement, les instructions pour faire face aux effets secondaires indésirables, la définition des critères de réponse et de paramètres de l'étude. Ces protocoles fournissent essentiellement une approche spécifique à la maladie de sorte que le traitement est administré de manière uniforme et fiable. Sa durée est variable. Elle dure habituellement 6 mois, (ex : pour le cancer du sein). Chaque période de traitement, appelée une cure, est suivie d'une période de repos qui permet au corps de récupérer.

Avant chaque cure, un examen clinique et des examens de sang sont réalisés pour s'assurer que l'état de santé général de la personne permet de poursuivre le traitement. En cas de récurrence de la maladie (l'apparition de métastases) ou d'anomalies (baisse importante du taux de globules blancs par exemple), le traitement peut être remis à plus tard ou modifié.

Le protocole précise, pour chaque médicament prescrit, la posologie et le nombre de traitements qui seront inclus dans la série (ou ligne de chimio), ce qui définit une dose et une intensité. Le dernier point désigné par un protocole de chimiothérapie est l'administration des traitements (mode d'administration, son débit...), les thérapeutiques adjuvantes nécessaires ou utiles (hydratation, antiémétiques, etc.), ainsi que les précautions particulières d'utilisation et de surveillance.

Certaines chimiothérapies sont administrées sous forme de comprimés, mais la plupart le sont par voie intraveineuse. Le chirurgien peut mettre en place, sous anesthésie locale le plus souvent, un cathéter central (cf. Figure 1.4), tube fin, qu'il introduit sous la peau dans une veine profonde. Les injections se font ainsi à travers la peau dans le cathéter, évitant ainsi les injections à répétition et éviter d'irriter les petites veines.

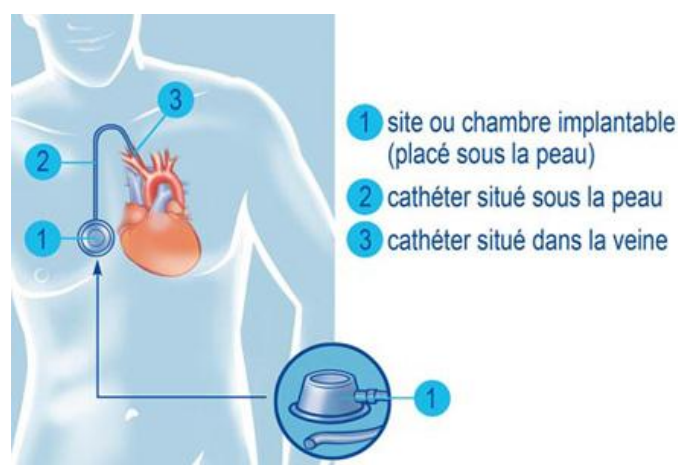


Figure 1.4 Cathéter central pour l'injection de chimiothérapie

Un traitement par chimiothérapie peut comporter un seul ou plusieurs médicaments. La chimiothérapie peut être programmée avant l'intervention chirurgicale, c'est la chimiothérapie néo-adjuvante. Suivant l'état de santé du patient et la complexité du traitement, la chimiothérapie peut se pratiquer :

- Au cours d'une hospitalisation d'un ou quelques jours.
- En hospitalisation de jour, pour une durée d'une à quelques heures.
- Au domicile, dans le cadre d'une HAD, hospitalisation à domicile.

La Figure 1.5 donne la répartition des séances de chimiothérapie entre patients ambulatoires et patients hospitalisés. Il apparaît cependant qu'au regard de ces données, la chimiothérapie est réalisée majoritairement en France en ambulatoire. La chimiothérapie en hospitalisation complète et occupe la deuxième place (ATIH, 2010).

Parmi les prestations proposées par l'HAD, on retrouve deux types de modes de prise en charge (MPC) en lien avec l'activité de chimiothérapie anticancéreuse :

- MPC principal n°5 : mode de prise en charge principal de chimiothérapie qui correspond à l'administration de traitement anticancéreux à domicile ;

- MPC principal n°13 : mode de prise en charge principal de surveillance post- chimiothérapie qui correspond à la surveillance du patient à domicile après une administration d'un traitement anticancéreux en HAD ou en établissement de santé.

L'état des lieux de la chimiothérapie en HAD cible le mode de prise en charge principal d'administration de chimiothérapie (MPC n°5). On comptait en 2009 près de 80 000 journées pour administration de chimiothérapie à domicile, soit seulement 2,4 % des journées en HAD. La durée moyenne de séjours pour administration de chimiothérapie est de 4,3 jours. Parmi les 80 000 journées de chimiothérapie à domicile, 3 % concernaient des patients de moins de 18 ans (soit un peu plus de 2 500 journées). En 2010, le nombre d'administrations de chimiothérapie à domicile diminue de près de – 18 % par rapport à 2009 (65 630 journées en 2010) alors que la tendance était à l'augmentation entre 2006 et 2009. En 2010, l'administration de chimiothérapie en HAD représente 3 % de l'activité d'administration des traitements anticancéreux dans un cadre hospitalier (HAD et MCO⁸) (Institut National du Cancer, 2011).

Les effets secondaires de la chimiothérapie ont été largement diminués grâce aux progrès des traitements. Mais ils en existent encore et les séances peuvent être difficiles à surmonter et provoquer une fatigue importante. Ils varient selon les médicaments prescrits et le protocole. Ils sont transitoires et disparaissent dès la fin du traitement. De nombreux médicaments sont prescrits afin de limiter ces effets. Parmi ces effets secondaires, on cite les nausées, les vomissements, la constipation, la chute des cheveux, la baisse des globules rouges, blancs et celle des plaquettes.

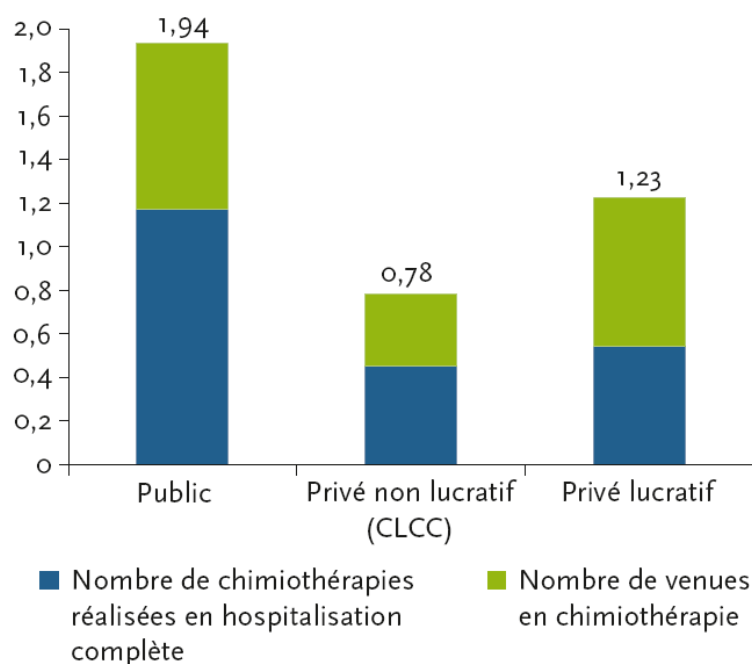


Figure 1.5 Le traitement du cancer avec la chimiothérapie en établissement de santé (en millions de séances)

1.2.4 L'offre de soin en cancérologie

En juin 2010, il y a 881 établissements de santé qui ont reçu une autorisation pour au moins une des 3 pratiques thérapeutiques de cancérologie (chirurgie des cancers, radiothérapie et chimiothérapie).

⁸ Médecine, Chirurgie, Obstétrique

Ces établissements de santé autorisés délivrent leurs traitements dans 927 sites géographiques. Ainsi, un même établissement de santé peut en effet être réparti sur plusieurs sites géographiques autorisés. Les ARH ont délivré au total 1 408 autorisations, que ce soit pour une activité de chirurgie, de chimiothérapie ou de radiothérapie. Parmi les 1 152 établissements de santé, qui avaient en 2008 une activité en chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie, 271 d'entre eux, soit 24 %, n'ont pas reçu cette autorisation.

Parmi les 881 établissements de santé autorisés, 766 établissements réalisent les interventions de chirurgie des cancers ; 473 établissements assurent les traitements de chimiothérapie et 169 établissements, représentant 176 centres de radiothérapie, traitent par radiothérapie (Institut national du cancer, 2010), (Institut National du Cancer, 2011).

Le Tableau 1.2 donne la répartition des disciplines thérapeutiques par établissement de santé et par nombre de pratiques autorisées. 89 établissements de santé, représentant 10 % des établissements autorisés pour au moins une pratique thérapeutique, dispose des conditions nécessaires pour pratiquer les trois disciplines thérapeutiques et délivrent des traitements de chirurgie des cancers, de radiothérapie et de chimiothérapie. 349 établissements de santé, représentant 40% des établissements autorisés, sont qualifiés pour pratiquer deux disciplines thérapeutiques, en grande majorité à la fois l'accès aux traitements de chirurgie et de chimiothérapie. Les 50% des établissements restant (443) ne sont qualifiés que pour une seule pratique thérapeutique. Soit pour la pratique de la chirurgie (335 soit 76 %), soit de la radiothérapie (72 soit 16 %), soit de la chimiothérapie (36 soit 8 %).

Tableau 1.2 : répartition des autorisations par établissement et par nombre de pratiques autorisées

	Chirurgie	Chimiothérapie	Radiothérapie	Totale
Etablissements autorisés pour une unique pratique thérapeutique	335	36	72	443
Etablissements autorisés pour 2 pratiques thérapeutiques	341	1	7	349
Etablissements autorisés pour 3 pratiques thérapeutiques	89			89
Total des établissements autorisés pour au moins une pratique thérapeutique				881

1.3 Processus de prise en charge

1.3.1 Le parcours de soins en cancérologie

Le flux principal qui sollicite les services d'un hôpital est un flux de patients. Ainsi, la notion de flux dans les systèmes de production de soins s'associe à la notion de processus de prise en charge. Par ailleurs, le séjour du patient dans un hôpital induit de nombreux flux (informationnels, financiers et humains). Il consomme également certains flux de matières (produits pharmaceutiques par exemple) et immobilise des ressources aussi bien humaines que matérielles. La particularité de ces flux réside dans leur aspect aléatoire vu que le traitement du patient ne peut être déterminé d'une façon déterministe. En effet, un ensemble de traitements à suivre par le patient sont prévus mais ces traitements ne peu-

vent être confirmés qu’au fur et à mesure de l’évolution de ce patient dans le système. Ainsi l’analyse du processus de prise en charge révèle les problèmes suivants :

- tant que le traitement en cours n’est pas terminé, on ne connaît pas de manière certaine le traitement qui suit,
- il peut exister des contraintes de précedence entre les opérations élémentaires,
- la liste des traitements est généralement longue.

Ce qui explique pourquoi on ne connaît pas de façon certaine le cheminement des patients dans le système hospitalier. Toutefois, avec la standardisation des protocoles thérapeutiques et la classification des patients, la prévision du processus de soins à suivre par le patient doit s’améliorer. Désormais, cette prévision est d’autant plus précise que les critères sur lesquels est élaborée la classification des patients sont pertinents.

La lutte contre le cancer comporte un panel de traitement performant pour contrer la diversité des pathologies cancéreuses. Chaque patient est sujet à une consultation d’annonce, une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) qui rassemble les différentes expertises médicales (oncologues, radiothérapeutes, pharmaciens,...) pour décider du meilleur traitement pour le patient.

Après le diagnostic d’un cancer, vient l’étape la plus délicate qui consiste à annoncer la nouvelle au patient. L’annonce d’une maladie grave constitue toujours un traumatisme pour le patient. Le dispositif d’annonce a pour objectif de permettre à la personne malade de bénéficier des meilleures conditions d’information, d’écoute et de soutien. Ceci, en lui assurant un temps médical d’annonce et de proposition de traitement, un temps soignant de soutien et de repérage de ses besoins et un accès à des soins de support (soins en parallèle avec le traitement spécifique du cancer). Le dispositif d’annonce constitue, par ailleurs, l’une des conditions transversales de qualité auxquelles les établissements de santé doivent satisfaire dans le cadre du dispositif d’autorisation pour l’activité de soins de traitement du cancer.

1.3.2 Processus de prise en charge en chimiothérapie

La chimiothérapie a montré un succès dans le traitement de cancer et est de loin la technique la plus utilisée dans la lutte contre le cancer. La chimiothérapie utilise des médicaments cytotoxiques pour tuer les cellules cancéreuses et les empêcher de se développer et se multiplier. Le type de traitement de chimiothérapie d’un patient est déterminé après une première consultation avec un oncologue et l’évaluation par une équipe pluridisciplinaire. La chimiothérapie est administrée de plusieurs façons: par voie intraveineuse, par voie orale, par une injection, ou par voie cutanée (appliqué sur la peau). La méthode la plus fréquente pour administrer une chimiothérapie est par voie intraveineuse. Le point noir de cette méthode sont les durées de traitement qui varient de 15 minutes à 7 heures, voire plus. Ces variations compliquent énormément la gestion des flux des patients en chimiothérapie.

La chimiothérapie est souvent administrée par cycles qui comprennent des séances de traitement séparés par des périodes de repos. La durée de chaque cycle et le nombre de cycles dans le plan de traitement sont définies par **des protocoles de soins**, en fonction du type de cancer.

Le Tableau 1.3 donne quelques exemples de protocoles de chimiothérapie. Avec le protocole Avastin, le patient reçoit l’injection d’une chimiothérapie toutes les deux semaines. Avec le protocole Cisplatin, le patient reçoit une chimiothérapie au cours des semaines 1, 2 et 4, mais pas dans la semaine 3 qui sert de période de repos, et ce traitement se répète sur plusieurs mois si nécessaire. Le patient est traité toujours le même jour de la semaine pour les différentes sessions de traitements afin de respecter le protocole de soin et bien espacer les séances de traitement pour laisser le patient absorber les effets toxiques tout en assurant l’efficacité de la chimiothérapie.

Tableau 1.3: Exemples de protocoles de chimiothérapie

Protocole	Périodicité			
	Week1	Week2	Week3	Week4
<i>Avastin</i>	1	0	1	0
<i>Cisplatine</i>	1	1	0	1
<i>Rituximab</i>	1	0	0	1
<i>Vinorelbin</i>	1	1	0	0

Pour le bon suivi des soins, chaque patient se voit attribuer un oncologue référent qui assure le suivi du traitement. Ainsi, chaque séance de chimiothérapie d'un patient doit être faite un jour de travail de son oncologue référent même si le patient peut être consulté par un autre oncologue ou un interne avant une séance de chimiothérapie.

Chaque séance de chimiothérapie au jour j suit le processus suivant : Au jour $J-1$, le patient effectue des analyses sanguines dans un laboratoire d'analyses médicales à l'extérieur de l'HDJ, pour permettre à son oncologue référent de suivre les effets du traitement sur la pathologie et la façon dont le malade supporte les médicaments. Les deux mesures les plus importantes dans ces analyses de sang sont la numération sanguine (hémogramme) et la santé du foie. L'hémogramme indique si le système immunitaire est suffisamment en bonne santé pour aider à guérir les cellules qui peuvent être endommagées pendant le processus de la chimiothérapie. Il est important que le foie soit en bonne santé, car il sera nécessaire pour aider à éliminer les médicaments de chimiothérapie de l'organisme. Les résultats des analyses du sang sont envoyés à l'HDJ la veille de la chimiothérapie par le laboratoire. Ils sont lus par l'interne ou un médecin. En fonction du résultat, celui-ci décide ou non de la venue des patients. Le patient est prévenu par téléphone s'il y a un report de son traitement par la secrétaire.

Le jour j de la chimiothérapie, le processus de prise en charge d'un patient est celui illustré par la Figure 1.6 et est comme suit. Dès son arrivée à l'hôpital de jour, le patient est accueilli à la réception par la secrétaire du service de jour qui l'installe en salle d'attente avant la consultation de prétraitement avec son oncologue référent.

La consultation a lieu dans un box de consultation. Selon les résultats du test sanguin et l'état de santé du patient, l'oncologue décide de l'aptitude de ce dernier à recevoir la chimiothérapie. Dans le cas d'un test négatif, le traitement est reporté pour quelques jours (une semaine le plus souvent) ou un autre protocole de traitement est choisi. Si le patient est en bon état de santé, le médecin prescrit les médicaments de la chimiothérapie et envoie l'ordonnance à la pharmacie pour lancer la préparation de la chimiothérapie et donne les consignes à l'IDE (Infirmier Diplômé d'Etat) qui va prendre en charge le patient. Le patient retourne à la salle d'attente après la consultation. En plus de la prescription de traitement pour la séance de chimiothérapie, l'oncologue peut prescrire également les ordonnances diverses, les bilans biologiques ou radiologiques divers à faire le jour même (tous les examens sont pris en charge par l'IDE en charge du patient) et planifie le prochain traitement.

Quand un lit se libère, l'infirmière qui va prendre en charge le patient va chercher le patient dans la salle d'attente afin de l'installer dans le lit ou la méridienne et le prépare pour l'injection : pose d'une voie d'abord ou branchement de la voie centrale et pose de l'hydratation si besoin.

Après la réception de la prescription, le traitement est préparé à la pharmacie par l'Unité de Reconstitution des Cytotoxiques. Un équipier ou un ASH (Agent de Service Hospitalier) de la pharmacie assure le transport de la chimiothérapie à l'hôpital de jour.

Une fois le médicament préparé et le patient installé, l'injection peut commencer. L'injection du traitement est réalisée par l'IDE ainsi que la surveillance selon le protocole, et la validation informatique en temps réel.

Après l'injection de la chimiothérapie correspondante, l'IDE débranche le patient, vérifie qu'il a toutes les ordonnances nécessaires et informe le patient de ses prochains rendez-vous. Le patient quitte alors l'hôpital.

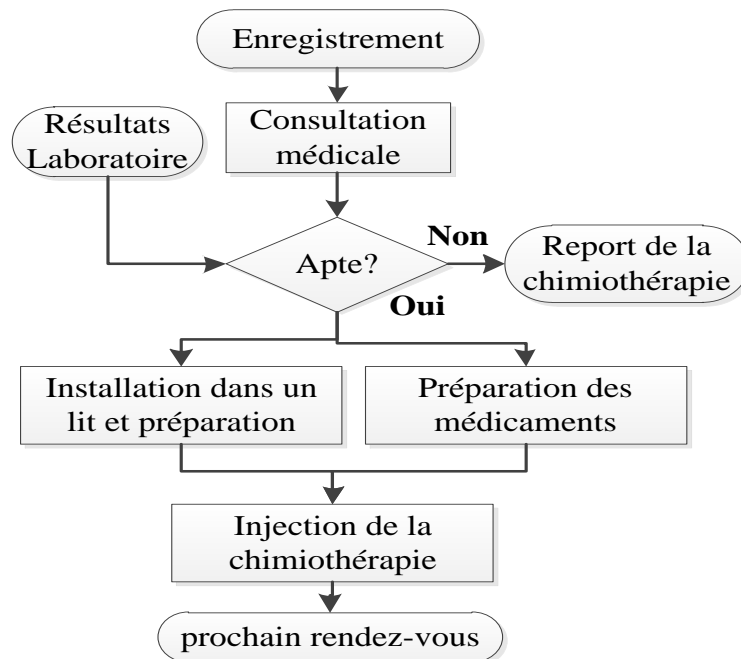


Figure 1.6 : Processus de soins d'une séance de chimiothérapie.

1.4 Problématique de la prise en charge en chimiothérapie ambulatoire

L'offre de soins en cancérologie concerne tous les hôpitaux publics et privés. Il existe une disparité des pratiques de soins d'une région à l'autre. Les centres de lutte contre le cancer restent très spécialisés et ont une expérience plus importante que les hôpitaux non spécialisés. Pour harmoniser les pratiques, et pour offrir une égalité de guérison à tous, des protocoles thérapeutiques et des standards, options et recommandations ont été mis en place. Ce sont des exemples concrets de bonnes pratiques en cancérologie.

En hôpital de jour –HDJ– (hospitalisation ambulatoire), le patient ne reste que le temps de la perfusion et rentre chez lui le jour même. Le déroulement du traitement est soigneusement planifié par l'équipe médicale en fonction de la situation du patient.

L'entrée d'un patient dans le système déclenche le processus de prise en charge. Lors de sa première présence à l'hôpital, il est sujet à une consultation d'annonce ou (RCP), qui décide d'une, ou plusieurs, lignes de chimiothérapie. Chaque ligne de chimio est cadrée par un protocole de soins. Un protocole se définit par une période, une fréquence de traitements et de suivi, un médecin traitant, une gamme de chimiothérapies, et des examens intermédiaires (radios, analyses sanguines...). Les prescriptions sont spécifiques à chaque patient. Le protocole donne une première estimation pour la prévision de la charge induite par chaque présence du patient à l'HDJ en terme de ressources humaines

(médecins référents, infirmières, préparateurs en pharmacie ...) et matérielles (lit, pompe de chimio, médicaments pour la préparation des chimiothérapies ...).

Après la RCP, le deuxième niveau de prise de décision est celui de l'affectation des rendez-vous entre les consultations, après le suivi du médecin référent. Les conséquences de la gestion des emplois de temps au second niveau déterminent profondément la charge journalière de l'hôpital. Comme chaque patient reçoit ces chimio suivant une fréquence sur plusieurs cycles, définit par le protocole de soins, le premier rendez-vous de ce dernier aura une incidence sur la charge de travail de l'HDJ sur toute la durée du traitement du patient. De ce fait, la planification du planning des patients ainsi que le planning des médecins (oncologues) est une problématique majeure dans la gestion d'un hôpital de jour en cancérologie.

En plus des médecins, d'autres ressources sont affectées par la planification des patients. Le personnel infirmier, les lits pour l'installation du patient et le personnel de la pharmacie qui prépare les poches de chimiothérapie. Ces ressources étant disponibles en nombre limité et sur un temps limité, il faut prendre en compte leurs capacités maximales au moment de la planification. Cette problématique de gestion des ressources est largement traitée dans la littérature que ce soit dans le domaine de la gestion hospitalière ou dans le domaine de la gestion de production en général.

Le facteur humain, en tant que ressource qui participe à la réalisation des traitements (i.e., oncologue, IDE, AS, transporteur ...) ou en tant que patient introduit de l'incertitude dans le déroulement du processus de traitement. Une incertitude qui va engendrer un écart plus au moins important sur la journée, entre la planification programmée et la réalité sur le terrain. Ainsi, une planification robuste doit être en mesure de prédire cette variabilité et de générer un planning qui la minimise au maximum.

La gestion des patients ambulatoires repose sur deux types de planification : la première vise à réguler la charge de travail sur un horizon de temps assez long (quelques mois) et la deuxième concerne l'ordonnancement des rendez-vous des patients sur une seule journée. Cette dernière vise à optimiser des aspects plus opérationnels tels que le temps d'attente des patients et le temps total d'ouverture du service.

Enfin, pour maximiser le taux de chance de guérison du patient, il faut adhérer à l'agenda de séances décrites par le protocole de traitement du patient. Des études (Leonard et al., 2003) ont montré qu'un retard de 7 jours dans la délivrance d'une cure de chimiothérapie réduit l'intensité de la dose de 5%, réduisant ainsi son efficacité. D'autres études (Bonadonna et al., 1995; Cairo, 2000; Chang, 2000; Di, 2007; Wood et al., 1994) ont présenté des corrélations entre la baisse de l'intensité des doses et la dégradation des résultats des traitements (i.e. diminution du contrôle de la croissance des tumeurs, dégradation de la qualité de vie du patient et un raccourcissement de l'espérance de vie). Cette nécessité d'adhésion au protocole de soins engendre une contrainte forte pour la planification des différentes cures d'un patient.

Pour un hôpital de jour en oncologie (HDJ), nous avons identifié les décisions suivantes :

- I. **le planning médical** une fois par an afin de déterminer les périodes de travail des oncologues dans une semaine. Le Tableau 1.4 est un exemple de planning médical de 11 oncologues et un interne. Chaque patient vient une période de travail de son médecin référent pour la consultation prétraitement mais la chimiothérapie peut durer toute la journée. Dans l'exemple, les patients du Dr François viennent toujours lundi matin et ceux du Dr Marc peuvent venir soit lundi matin soit vendredi matin. Si le Dr Marc et le Dr François ont des patients de traitement très longs, le planning médical du lundi aura une forte activité induisant à une surcharge de l'HDJ sur cette période. Il serait judicieux de placer les deux médecins sur des périodes différentes mais il faut également éviter de les placer avec un autre médecin qui lui aussi génère beaucoup de charges de travail. Cette dernière ne dépend pas uniquement du nombre de patients, une optimisation sur un long horizon est nécessaire.

Tableau 1.4 : Exemple du planning de l'hôpital de jour

Matin 8h30-12h30	LUNDI	MARDI	MERCREDI	JEUDI	VENDREDI
AM1	Dr Marc	INTERNE	Dr Claude	Dr Sam	Dr Vincent
AM2	Dr François	Dr Vincent	Dr Pierre	Dr Claude	Dr Marc
AM3	INTERNE	Dr Benoît	INTERNE	Dr Julie	INTERNE
PM 13H – 17h					
PM1	INTERNE	Dr Benoît	INTERNE	Dr Pierre	
PM2	Dr Paul	INTERNE	Dr Benoît	INTERNE	

- II. **l'affectation des nouveaux patients** qui détermine le jour de la chimiothérapie pour chaque patient entrant. En effet, les traitements par chimiothérapie durent longtemps (en moyenne 6 mois) ainsi la décision de planifier un patient sur un lundi (par exemple) affectera la charge de travail de tous les lundi où il a besoin d'une chimiothérapie tout au long de son traitement,
- III. **la planification des rendez-vous** qui détermine l'horaire du rendez-vous pour la prochaine séance de chimiothérapie de chaque patient,
- IV. **l'ordonnancement de la production des chimiothérapies.** Il s'agit de gérer l'ordre de préparation des médicaments cytotoxiques des différents patients dont la prescription est déjà validée par un médecin. L'ordonnancement de la préparation vise à optimiser le délai de fabrication, respecter les dates d'échéances des préparations, équilibrer les charges de travail des préparateurs et éviter l'utilisation des heures supplémentaires.

1.5 Institut de Cancérologie de la Loire et Contexte de la thèse

L'Institut de Cancérologie de la Loire (ICL), situé à Saint Priest en Jarez près de Saint Etienne, est un établissement public hospitalo-universitaire spécialisé dans la lutte contre le cancer. L'Institut de Cancérologie de la Loire résulte de la fusion des activités de cancérologie et de radiothérapie du Centre Hospitalier Universitaire de Saint-Etienne et de la Mutualité Française de la Loire. Cette fusion a été complétée en juin 2005 par le transfert des activités d'hématologie adultes et d'oncologie pédiatrique. L'Institut de Cancérologie de la Loire est l'établissement de référence pour la prise en charge du cancer dans le bassin de santé stéphanois et constitue avec le CHU de Saint-Etienne le pôle régional de cancérologie pour les activités de recours et d'innovation. L'ICL constitue un des pivots du réseau territorial spécialisé en cancérologie *Oncoloire* agréé en mars 2007.

Il est structuré en plusieurs secteurs :

- a) La consultation pour l'annonce du diagnostic et du traitement, l'évaluation des résultats des traitements et le suivi.

- b) L'oncologie de liaison. Elle correspond à la diffusion des bonnes pratiques de prise en charge des patients cancéreux dans les différents établissements de la région (avis spécialisés et expertises...) : CHU de Saint-Etienne, Hôpital Privé de la Loire ou HPL, Plaine du Forez (Feurs, Montbrison), Le Puy-en-Velay, Annonay, Firminy, Saint-Chamond
- c) Le département de Radiothérapie. Il comprend un service de consultation et une zone de traitement. Cette dernière est équipée de 5 accélérateurs linéaires (cf. Figure 1.2) et un scanner dédié.
- d) L'hospitalisation conventionnelle (HOC) : Pour les complications de la maladie, des traitements (infections, douleur ...)
- e) L'hôpital de semaine (HOS) (Rollin, 2004): Du lundi matin au vendredi 18 h (hospitalisations courtes) ; Pour l'administration de certaines chimiothérapies (avec nécessité de perfusion sur 24 h), des examens...
- f) L'hôpital de jour (HDJ): La majorité des traitements (perfusions) y sont administrés, ainsi que des transfusions et des prélèvements. Il dispose de 25 places.
- g) L'oncologie pédiatrique : service dédié à la prise en charge des patients mineur et de bas âge. Il est sous environnement contrôlé et stérile.
- h) L'unité de reconstitution des cytotoxiques URC (pharmacie) : elle répond aux besoins en produits chimiothérapiques de tous les services de l'ICL ainsi que ceux des hôpitaux proches de son territoire en sous-traitance (cf. Figure 1.7).

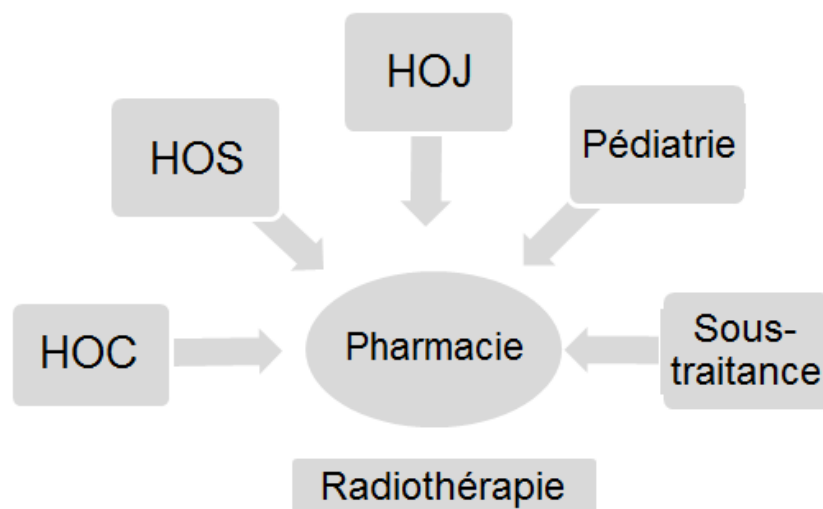


Figure 1.7 : Secteurs de l'Institut de cancérologie de la Loire



Figure 1.8 : l'Institut de Cancérologie de la Loire.

Les travaux de cette thèse sont les fruits de collaboration depuis 2008 entre l'ICL et le Centre Ingénierie et Santé (CIS) de l'Ecole des Mines de Saint Etienne. CIS et ICL sont tous deux membres de l'Institut Fédératif de Recherche en Science, Ingénierie et Santé (IFRESIS) et participent tous deux aux travaux du Cancéropôle Lyon Auvergne Rhône-Alpes (CLARA) dont Franck Chauvin anime l'axe IV sur Epidémiologie, SHS, Information du Patient et Organisation des Soins. Cette thèse a été initiée avec la volonté de développer une recherche originale sur l'optimisation de la production de soins en cancérologie.

Une étude de terrain de plusieurs mois a été réalisée en 2008 afin d'observer l'organisation des soins à l'ICL et de modéliser les processus de prise en charge et les flux de patients. Un problème s'est très vite imposé : la crise des lits à l'hôpital de jour. Avec l'augmentation de la demande de soins et l'absence de système de planification optimal, de nombreux problèmes se manifestent : augmentation anormale des temps d'attente des patients, stress du personnel soignant, mauvaise exploitation des ressources critiques. Les personnels se plaignaient du manque de lits en hôpital de jour. Nous sommes donc amenés à étudier la gestion des lits en hôpital de jour où les patients viennent pour la chimiothérapie ambulatoire.

Une analyse des besoins en lits a donc été faite avec les données extraites du système d'information de l'ICL. La Figure 1.9 présente un relevé des charges des lits à l'Institut de Cancérologie de la Loire (ICL) sur un trimestre. Une grande fluctuation des besoins en lits apparaît. La charge des lits passe de 58 heures sur le jour 8 à 152 heures sur le jour suivant. Ceci est la cause de la crise des lits mentionnée précédemment. Une étude préliminaire par Mazier et Xie (Mazier and Xie, 2009) montre qu'il est possible de fluidifier les besoins en lits à travers un réaménagement des temps de travail des médecins et la gestion des flux des patients.

Dans la suite de cette thèse, nous nous concentrons sur le planning médical, l'affectation des nouveaux patients et la planification des rendez-vous pour les patients de l'hôpital de jour. L'ordonnancement de la fabrication des chimiothérapies n'est pas abordé dans cette thèse mais il est déjà étudié dans la littérature (Mazier, Billaut, and Tournamille, 2007) (Housseman, 2011).

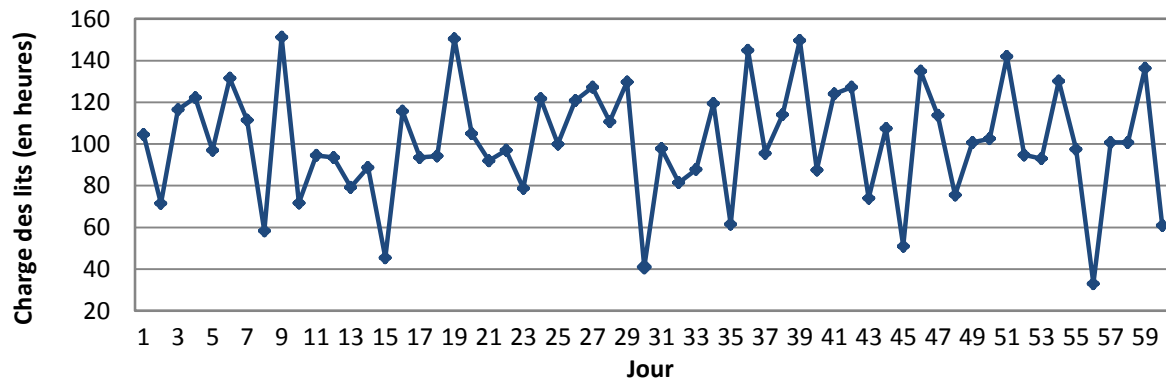


Figure 1.9 : Variations de la charge des lits au 1^{er} trimestre 2008 à ICL

1.6 Conclusion

Dans ce chapitre nous avons fait un survol de l'état des lieux des modalités de traitement du cancer et de l'offre de soins. Ensuite, nous nous sommes intéressés à l'organisation des soins pour la lutte contre le cancer. Plus précisément, au processus de prise en charge de la chimiothérapie ambulatoire dans le cadre d'un hôpital de jour en cancérologie. Nous essayons ensuite de caractériser la problématique de l'organisation de traitement par chimiothérapie. Nous avons identifié les contraintes majeures qui rendent la gestion et la planification des soins en cancérologie complexes nécessitant le développement des nouvelles méthodes intelligentes. Nous terminons le chapitre par une présentation de l'institut de cancérologie de la Loire qui était notre partenaire pour cette étude et le contexte de cette thèse.

Dans la suite, nous présentons un état de l'art des travaux réalisés dans le domaine de la planification hospitalière au regard des problèmes soulevés auparavant.

2

Revue de littérature : Production des soins en hôpital de jour

Au cours des vingt dernières années, on a assisté à de multiples tentatives d'importation et d'adaptation à l'hôpital de méthodes de gestion empruntées au monde de l'entreprise, et ceci dans le but de profiter de l'expérience gestionnaire dans ce domaine. Les établissements de santé sont contraints de recourir à des méthodes et règles de gestion leur permettant de minimiser les coûts engendrés et maximiser le confort et la qualité des soins des patients. Dans la suite de ce chapitre, nous présentons un bref état de l'art des publications sur les différentes thématiques de la gestion hospitalière en mettant l'accent sur les recherches concernant l'optimisation de la production des soins en oncologie.

2.1 Introduction

Dans la dernière décennie, les études et travaux de recherche dans le domaine hospitalier ont connu un essor. La production des soins était pendant longtemps centrée sur l'excellence médicale et dominée par l'offre et donc les médecins. Elle doit dorénavant concilier l'excellence médicale et l'efficacité économique. Suite aux changements socioéconomiques qu'a connus le domaine hospitalier, la plupart des établissements de santé se sont vu dans l'obligation d'adopter une nouvelle vision de leur gestion, une vision avec des règles issues du milieu industriel. En plus du besoin de soins, les patients recherchent également une meilleure qualité de service au cours de la réalisation de ces derniers. Moisdon et Tonneau (Moisdon and Tonneau, 1999) caractérisent l'organisation hospitalière comme une organisation hétérogène et professionnelle. L'hétérogénéité découle de la grande diversité des activités de l'hôpital, relevant de différents métiers, chacun d'entre eux possédant ses logiques professionnelles propres, ses savoirs et ses savoirs faire. Cette hétérogénéité pose des problèmes de coordination. Par professionnalité, les auteurs entendent une organisation où l'activité de base est définie par ceux-là mêmes qui l'effectuent : les médecins. Ils complètent cette description par le fait que cette organisation n'est pas maîtresse de ses ressources, qui lui sont fixées par la tutelle, cette dernière ne faisant d'ailleurs que déterminer la dotation budgétaire, la rétribution effective de l'hôpital provenant des caisses de la Sécurité sociale (Lamiri, 2006) (Jebali, 2004).

Avec l'adoption par l'Etat de la facturation à l'activité (T2A), un enchaînement logique des événements a mené à des réductions de marge imposée à tous les acteurs du domaine de la santé (fournisseurs de soins, prestataires de services et industrie pharmaceutique). Les acteurs sont incités à innover et à se réorganiser pour rester compétitif sans affecter la qualité du service. Les établissements de santé sont confrontés à un paradoxe : d'un côté ils doivent améliorer la qualité de leurs services pour attirer plus de clientèle (patients) et de l'autre côté, réduire leurs coûts pour s'assurer une marge de bénéfice en regard de la tarification T2A. Ces deux enjeux s'affectent mutuellement.

Les établissements de santé sont contraints de recourir à des méthodes et règles de gestion leur permettant de minimiser les coûts engendrés et maximiser le confort et la qualité des soins des patients. Dans la suite de ce chapitre, nous présentons un bref état de l'art sur les différentes thématiques de la gestion hospitalière avec un accent sur les recherches concernant l'optimisation de la production des soins en cancérologie.

2.2 La planification hospitalière

Le changement de l'organisation des établissements de santé et le recours à des méthodes performantes de planification de leur activité est devenu une nécessité. Au cours des vingt dernières années, on a assisté à de multiples tentatives d'importation et d'adaptation à l'hôpital de méthodes de gestion empruntées au monde de l'entreprise, et ceci dans le but de profiter de l'expérience gestionnaire dans ce domaine. Toutefois, une rationalisation dans l'allocation des ressources entre différents établissements de santé et une rationalisation du processus de prise en charge semblent constituer les bases pour une bonne gestion hospitalière. Une rationalisation dans l'allocation des ressources à un niveau régional (entre les différents établissements de soins) et interne (entre les différents services et unités de soins) conduit l'hôpital à répondre au mieux à la demande de soins. Une rationalisation du processus de prise en charge permet d'aller vers une gestion opérationnelle et introduit une dimension supplémentaire, celle de la répartition des ressources disponibles entre les différents types de prises en charge.

L'objectif classique de la rationalisation d'un processus est de considérer le triptyque coût-qualité-délai. Le but se définit ainsi comme étant le meilleur arbitrage entre ces divers attributs. Dans le cas de la rationalisation de la prise en charge, Minvielle (Minvielle 1996) souligne que le critère qualité domine les autres, étant donné sa liaison avec des critères primordiaux tels que la sécurité et le risque clinique. C'est ainsi que la qualité relative au risque clinique s'impose au coût, au délai ou à d'autres critères comme les conditions de travail. Ainsi, trouver des formes de rationalisation adaptées à la prise en charge, c'est intégrer dans cette réflexion le caractère humain, la singularité et l'incertitude qui lui sont associées, c'est aussi ne plus considérer l'aléa ou la diversité comme des facteurs résiduels mais comme des données à part entière (Minvielle, 1996).

Contrairement aux productions industrielles de masse, il n'existe pas, dans le cas de la prise en charge des patients hospitalisés, de convergence vers un seul type de processus. Au contraire, l'analyse fait ressortir leur diversité. Les modes de prise en charge dépendent des pathologies en cause, mais aussi des caractéristiques personnelles des patients. Par ailleurs, chaque processus dessine une combinaison spécifique entre différentes phases d'investigation diagnostique, de début de traitement, de surveillance ou de bilan dont certaines peuvent atteindre des degrés de complexité importants alors que d'autres conservent un profil relativement simple (Augusto 2008; Jebali 2004; Chaabane 2004).

La planification des systèmes hospitaliers porte généralement sur trois niveaux hiérarchiques décisionnels (ROTH and DIERDONCK, 2009):

- la planification stratégique ou à long terme : elle permet de déterminer en fonction de plusieurs tendances et évolutions (démographiques, sociologiques, techniques, etc.) l'évolution de l'hôpital.
- la planification tactique ou à moyen terme : elle consiste à établir des prévisions sur la demande de soins, à planifier les admissions, à estimer les besoins en ressources humaines, matérielles et financières de l'hôpital pour différentes saisonnalités permettant de satisfaire la demande.
- la planification opérationnelle ou à court terme : elle considère des problèmes d'affectation, d'ordonnancement et de détermination de séquences.

Dans la littérature, beaucoup de chercheurs se sont intéressés à la planification hospitalière. Roth et Dierdonck (ROTH and DIERDONCK, 2009) traitent uniquement l'aspect méthodologique du problème de la planification et de l'affectation des ressources dans l'environnement hospitalier. Ils introduisent les concepts de base d'un système de planification des ressources à l'hôpital, dit HRP (Hospital Resource Planning). Ils choisissent de baser ce système sur les concepts de la méthode MRP II, qui a déjà fait ses preuves en milieu manufacturier. D'autres études s'intéressent plus au mois à un aspect spécifique de la planification hospitalière, tel que le bloc opératoire (Sondes Chaabane, 2004; Lamiri, 2006), les urgences (Mazier, 2010; Jalassi, 2009).

2.3 Planification du bloc opératoire

Le bloc opératoire constitue l'un des secteurs les plus coûteux et les plus importants dans un établissement hospitalier en raison de sa haute technicité. L'optimisation de son fonctionnement est alors l'une des premières préoccupations aussi bien des gestionnaires que des acteurs y exerçant leurs activités. En plus, étant donné les nombreux aléas, le nombre élevé d'acteurs humains, la difficulté de standardisation et de coordination des interventions chirurgicales, ce secteur est également l'un des plus complexes à gérer et à planifier. Cette importance qu'a le bloc opératoire au sein de l'hôpital a fait de lui un sujet d'actualité dans le domaine de la recherche en santé. La littérature du bloc opératoire est riche.

Le bloc opératoire est sujet à nombreuses formes d'aléas qui concernent essentiellement la chirurgie d'urgence et les durées d'interventions, et qui peuvent perturber son fonctionnement. Ainsi, les objectifs de la planification ne sont pas atteints dès lors que ces aléas ne sont pas pris en compte. La gestion de ce secteur doit prendre en compte les besoins et les contraintes des chirurgiens, des anesthésistes, des infirmières, l'articulation avec les activités de stérilisation, de brancardage et de logistique, concilier activité programmée et activité en urgence et enfin faire face à différentes sortes d'aléas qui peuvent survenir.

Le bloc opératoire est en générale composé de deux parties : la première regroupe l'ensemble des salles opératoires (où les interventions chirurgicales sont réalisées), et la seconde correspond à la salle de réveil (les patients y sont installés et surveillés jusqu'à leur réveil). Les salles opératoires sont équipées du matériel chirurgical et anesthésique nécessaire pour le bon déroulement de l'intervention chirurgicale. En plus des ressources matérielles coûteuses, le bloc opératoire nécessite des ressources humaines hautement qualifiées et très coûteuses. En effet, une intervention chirurgicale nécessite l'intervention de plusieurs acteurs de différentes spécialités (chirurgien, anesthésistes, infirmiers, brancardiers, Agents des Services Hospitaliers, ...) qui interviennent dans le même lieu, d'une manière séquentielle ou parallèle, pour réaliser un ensemble d'activités qui compose l'intervention chirurgicale. Cette multitude d'acteurs impose une coordination et une gestion rigoureuse afin d'assurer non seulement une bonne qualité de soins pour les patients, mais aussi une utilisation efficace des ressources mises à disposition. De plus, il faut prendre en compte les priorités, les disponibilités et les contraintes de chaque ressource impliquée dans chaque intervention (Pham and Klinkert, 2008).

La gestion et la coordination des activités du bloc opératoire est basée sur un outil de gestion appelée programmation opératoire (Jebali, 2004; Lamiri, 2006). Le programme opératoire est une sorte d'agenda précisant pour chaque salle opératoire les patients qui y seront opérés, leur ordre et leurs heures de passage.

La planification des blocs opératoires consiste à planifier les interventions chirurgicales sur une période donnée (quelques jours à quelques semaines). Les blocs peuvent être répartis en plusieurs catégories selon les équipements médicaux, les spécifications des salles d'opération et leur localisation dans l'hôpital. Il existe 4 types d'approches de construction du programme opératoire :

1. Une programmation ouverte (Open Scheduling) : elle consiste à proposer un programme opératoire sans contraintes de placement. La programmation opératoire consiste, dans ce cas, à ordonnancer les interventions en satisfaisant l'ensemble des contraintes et en optimisant une fonction objectif. Kharraja (Kharraja, 2003) distingue deux manières de gérer le planning : par remplissage chronologique suivant la règle premier demandeur, premier servi ou suivant un processus de négociation entre les différents acteurs dirigé par le responsable du bloc après une collecte de l'ensemble des demandes d'intervention. L'avantage d'une programmation ouverte réside dans la flexibilité de la programmation. Elle s'adapte mieux à l'environnement aléatoire que constitue le bloc opératoire. Toutefois, la recherche d'un ordonnancement optimal est généralement un problème complexe.
2. Une programmation par pré-allocation de plages horaires (Block Scheduling) : elle consiste à allouer, au préalable, des plages horaires à des chirurgiens, des groupes de chirurgiens ou des spécialités médicales. La décomposition du planning hebdomadaire en blocs de temps s'effectue en créant un plan directeur de l'activité chirurgicale (Master Surgical Schedule) pour la période d'une semaine en tenant compte des durées des interventions à réaliser (Dexter and Lubarsky, 1999) (Eric Marcon and Kharraja, 2003) (J.T. Blake, Dexter, and Donald, 2002). L'idéal, dans cette technique, est de trouver une décomposition qui ne change pas d'une semaine à une autre. En réalité, le plan directeur de l'activité chirurgicale peut changer d'une semaine à une autre. Ainsi, cette technique de programmation opératoire prévoit un système d'information permettant de capter les modifications de l'activité d'une semaine à une autre et une coordination entre les différents chirurgiens, groupes de chirurgiens ou spécialités. La combinatoire du problème d'ordonnancement est considérablement réduite. Cependant, la construction du plan directeur de l'activité chirurgicale n'est pas une tâche facile. Des plages surdimensionnées apportent du confort aux chirurgiens mais entraînent une productivité médiocre. Des plages sous-dimensionnées peuvent nécessiter, en cas d'aléas, de dépasser les heures prévues d'ouverture des salles d'opération et de provoquer des tensions entre les différents acteurs.
3. Une programmation par pré-allocation de plages horaires avec processus d'ajustement (Modified Block Scheduling) : elle combine les deux techniques précédentes. Elle part d'une décomposition du planning hebdomadaire en plages horaires. Deux pratiques courantes sont utilisées :
 - a. une partie des plages horaires est allouée pour des chirurgiens, des groupes de chirurgiens ou des spécialités, l'autre partie des plages reste commune (Unassigned block) et est gérée par une programmation ouverte selon la règle premier arrivé, premier servi ;
 - b. à partir d'une certaine date, les plages délaissées par leur allocataires seront banalisées et ce, afin de maximiser l'utilisation des blocs opératoires (Kharraja, Sondes Chaabane, and Eric Marcon, 2002). L'objectif de cette technique est de joindre les avantages des deux premières. Elle est intéressante quoique sa mise en œuvre n'est pas évidente, notamment en ce qui concerne l'ajout de nouvelles interventions sur les nouvelles plages disponibles (cas d'une programmation de type time-released block). Une telle approche nécessite la mise en place d'une organisation permettant d'assurer le contact avec les patients devenus possibles à opérer. Cette organisation

doit ainsi inclure des moyens de communication et prévoir une concertation avec les patients à accepter une intervention confirmée avant 48 heures.

4. Une programmation opératoire basée sur une allocation du bloc opératoire central aux différentes spécialités médicales : il s'agit d'allouer des salles d'opération ou des plages horaires aux différentes spécialités de chirurgie en se basant sur des modèles de prévision de la charge. Il s'agit du même principe que celui du Block Scheduling mais avec des prévisions sur des horizons de temps plus importants qu'une semaine (généralement une année).

Des stratégies de programmation peuvent être associées à ces modèles de programmation pour satisfaire certains besoins dans le bloc opératoire (Dexter and Traub, 2002), une revue de littérature plus détaillée est présentée dans (Cardoen et al., 2010) :

- La stratégie (Fixed Hours system) qui vise à optimiser l'utilisation des ressources. Les interventions chirurgicales ne sont programmées que dans la mesure où elles finissent avant une date fixée de fermeture du bloc opératoire, au risque d'une sous-utilisation des salles opératoires et d'un report de la date d'intervention pour le malade.

- La stratégie (any workday). Elle est centrée sur la satisfaction du patient et du chirurgien. Elle leur permet de choisir la date de l'intervention.

- Enfin, un système intermédiaire, (Reasonable Time system), autorise un taux d'occupation plus élevé, avec un report raisonnable de dates d'intervention. La programmation n'est pas à l'initiative du patient ou du chirurgien, mais est réalisée de façon à diminuer le temps d'attente de l'intervention.

L'une des problématiques du bloc opératoire est l'incertitude de la demande. En effet, il est mutualisé entre les patients programmés et les patients venants des urgences. Une partie non négligeable des demandes relève du domaine de l'urgence et nécessite une prise en charge immédiate. Dans Lamiri et al, les auteurs présentent une méthode basée sur la génération de colonnes et un modèle stochastique pour construire le programme opératoire en considérant les urgences et les durées opératoires incertaines, avec l'hypothèse que la salle de réveil ainsi les ressources en aval et en amont du bloc opératoire (lits d'hospitalisation, salles de soins intensifs...) sont convenablement dimensionnées pour permettre une utilisation efficace du bloc (Lamiri, 2006Lamiri, Xie, and Zhang, 2008Lamiri et al., 2008). Dans (Roland et al., 2009), les auteurs présentent une approche d'aide à la décision, permettant aux managers de gérer les aspects stochastiques de l'environnement du bloc opératoire. Ils ont considéré trois sources d'aléas : le temps opératoire, les arrivées en urgences et la saturation de la salle de réveil qui bloque certaines salles d'opération. En effet, quand il n'y a plus de place disponible dans la salle de réveil, le patient opéré commence son réveil dans la salle d'opération.

En plus des urgences et de la variabilité des durées des interventions, s'ajoute l'indisponibilité des ressources matérielles qui résulte la plus part du temps d'un sous dimensionnement des ressources. Le cas flagrant est le sous dimensionnement de la salle de réveil. Marcon (Eric Marcon et al., 2003) et (Smolski et al., 2002) traitent le dimensionnement du nombre de lits en salles de réveil et le nombre de brancardiers. A l'aide de la simulation les auteurs déterminent le nombre minimum de lits de réveil et définissent la stratégie de gestion des brancardiers. De manière similaire, (Dussauchoy et al., 2003) s'intéressent au dimensionnement des salles opératoires et de la salle de réveil. Ils testent plusieurs scénarios combinant différents modèles de charge et différentes stratégies d'ordonnancement des interventions.

2.4 Planification de la radiothérapie

Au sein d'un département d'oncologie, les traitements par radiothérapie sont lourds et fréquents (généralement 5 séances par semaine). Ainsi, il faut s'assurer que chaque patient ait le bon traitement au bon moment. Délivrer un traitement de qualité nécessite d'avoir une planification efficace des séances de traitement de radiothérapie tout en optimisant le flux des patients pour en minimiser le temps d'attente en plus de maximiser l'utilisation des ressources matérielles coûteuses disponibles (accélérateurs, radiothérapeutes,...) pour mieux les rentabiliser et rester compétitif par rapport à la concurrence. L'efficacité de la méthode utilisée pour la planification des traitements des patients joue un rôle crucial dans l'atteinte des objectifs du service.

La problématique majeure de la radiothérapie est les temps d'attentes des patients pour commencer leurs traitements (Conforti, Guerriero, and Guido, 2010). En effet, le délai entre la première consultation du patient avec un radiothérapeute et le début de la première séance de radiation est souvent trop long. Ce problème affecte négativement la qualité des soins et leur efficacité. Un délai important va permettre à la tumeur de grandir et se développer encore plus, dégradant ainsi le pronostic du patient. La complexité et le coût élevé du matériel utilisé dans la radiothérapie d'un côté et la technicité élevée du personnel soignant réduisent l'accès aux soins. En général, la réduction des temps d'attente des patients en oncologie, améliore la qualité et la sûreté des soins (Seel and Foroudi, 2002).

Les études effectuées dans le domaine de l'organisation des soins sont en plein essor ces dernières années. Malgré cela la littérature ayant trait au développement de modèles pour le problème de planification des traitements par radiothérapie reste pauvres. Nous distinguons deux stratégies de planification des traitements de radiothérapie existantes dans la littérature. Dans la première appelée block system, chaque journée de travail est partitionnée en un nombre fixe d'intervalles de temps (blocks) avec la même durée (10/15 minutes). Dans la deuxième stratégie (non-block system), des durées de traitement différentes sont affectées à chaque patient et sont planifiées suivant la règle « premier arrivé, premier servi » (Burnet et al., 2001). Dans (Conforti, Guerriero, and Guido, 2007) les auteurs proposent un modèle de programmation linéaire en nombres mixtes pour la planification des séances de radiothérapie afin d'améliorer l'efficacité et la qualité des traitements. Leur modèle permet de réduire les temps d'attente des patients ainsi que les listes des patients en attente de commencer leurs traitements. Conforti et al ont proposé une stratégie efficace du type (non-block system) pour la planification des patients sur une liste d'attente avec priorité (Conforti, Guerriero, and Guido, 2010). Les auteurs dans (Petrovic et al., 2006), ont présenté deux algorithmes pour planifier les traitements de radiothérapie avec prise en compte des contraintes des dates d'échéance et des dates de fin des traitements. La première méthode planifie les patients en partant de la date de fin, tandis que la deuxième approche planifie les patients en amont de la date d'échéance. Le but final de ces deux méthodes est de trouver un planning admissible qui minimise le nombre de patients qui violent certaines contraintes temporelles.

2.5 Optimisation des protocoles de traitement chimiothérapie

La chirurgie et la radiothérapie restent le traitement le plus souvent utilisé pour le traitement de tumeurs solides, de petite taille et dépistées assez tôt. Mais quand le cancer atteint la phase métastatique, le transfert des cellules cancéreuses de la tumeur initiale vers les autres parties du corps du patient impose un recours systémique à un traitement par la chimiothérapie pour éliminer les cellules cancéreuses diffusées dans le corps. Comme un traitement par chimiothérapie ne différencie pas les cellules

cancéreuses des cellules saines, la constitution d'une chimiothérapie doit prendre en compte le compromis entre la destruction des cellules cancéreuses et la toxicité. De plus, certains cancers présentent une résistance aux agents anticancéreux suite à des mutations aléatoires. Ce phénomène empêche la destruction totale des cellules cancéreuses et à long terme fait échouer la chimiothérapie. La probabilité d'occurrence d'une résistance au médicament augmente avec la prolongation de l'exposition aux médicaments de la chimiothérapie, ainsi il est préférable d'éliminer les cellules cancéreuses le plus tôt possible par de fortes doses. La complexité des dépendances entre l'efficacité du traitement, la toxicité et la durée du traitement compliquent l'élaboration du meilleur protocole de traitement de chimiothérapie qui spécifie le calendrier des séances de chimiothérapie ainsi que les combinaisons de médicaments et les dosages correspondants pour un objectif donné. Les essais cliniques randomisés sont la méthode standard pour l'évaluation des plans (protocoles) de traitement de la chimiothérapie. Par exemple, (Andre et al., 2003) ont effectué un essai, impliquant 905 patients pour comparer l'efficacité de deux traitements de chimiothérapie (fluorouracil et leucovorine) avec des dosages différents, la fréquence (bimensuel ou mensuel), et la durée du traitement (24 ou 36 semaines). Ils signalent que le régime bimensuel (2 jours consécutifs avec 200 mg/m² leucovorine comme une perfusion de 2 heures, suivi d'une dose de 400 mg/m² fluorouracile et 600 mg/m² de fluorouracile en perfusion de 22 heures en continu) a le même taux de survie sans maladie et de survie globale qu'avec le régime mensuel, mais une plus faible toxicité. D'autre part, les traitements sur 24 et 36 semaines ont aussi un effet similaire. Mis à part les dosages et la durée du temps de traitement, le choix de la combinaison de médicaments est un autre facteur essentiel pris en compte dans les essais cliniques. Dans une autre étude, André et al. (André et al., 2004) comparent les effets de fluorouracil + leucovorine (LV5FU2) et fluorouracil + acide folinique + oxalipatin (FOLFOX4) pour six mois. Ils concluent que FOLFOX4 a un meilleur effet que LV5FU2 sur le taux de survie sans maladie et de survie globale.

Bien que les essais cliniques soient utilisés pour déterminer des plans de traitement de chimiothérapie fiables et efficaces, ils sont limités en raison de leur coût élevé, du temps d'essai et de la difficulté de tester différents plans de chimiothérapie. À cette fin, la modélisation mathématique fournit une méthode à faible coût pour l'évaluation des différentes stratégies de manière plus efficace en décrivant les relations quantitatives entre plusieurs facteurs tels que la population de cellules cancéreuses, la toxicité et la résistance aux médicaments. Les modèles mathématiques aident aussi les chercheurs à comprendre l'effet de divers facteurs, tels que la croissance tumorale et les taux de perfusion de médicaments, sur la performance des plans de traitements optimaux.

En général, de nombreux chercheurs ont élaboré des modèles mathématiques pour simuler les processus pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des médicaments cytotoxiques. Le processus de pharmacocinétique décrit la distribution et le métabolisme du médicament, tandis que le processus pharmacodynamique caractérise les effets d'un médicament sur les cellules cancéreuses et les cellules normales (J. M. Harrold and Parker, 2009). Les chercheurs ont ensuite appliqué des méthodes de calcul pour résoudre ces modèles et de calculer le protocole de chimiothérapie optimal qui spécifie généralement la combinaison, la fréquence et la dose d'administration des médicaments. Le problème de planification de traitement de chimiothérapie a d'abord été défini comme un problème de contrôle optimal par Swan et Vincent (Swan and Vincent, 1977) et enrichi progressivement par la suite.

La théorie du contrôle optimal est largement utilisée pour modéliser le problème de planification de protocole des traitements de chimiothérapie. Martin et al (R. B Martin and K. L Teo, 1994) (R. B Martin and K. L Teo, 1994R. B. Martin et al., 1992R. B Martin et al., 1990) ont présenté plusieurs formulations de contrôle optimal pour la conception de différents types de protocoles de chimiothérapie tels que la chimiothérapie curative et palliative (un type de chimiothérapie qui vise à prolonger le temps de survie d'un patient avec moins de souffrance plutôt que de guérir le cancer).

Dans (Andre et al., 2003John M . Harrold, 2005) les auteurs ont présenté un état de l'art des modèles mathématiques appliqués à l'élaboration de protocoles (plan) de traitement de chimiothérapie optimaux. Agur et al (Agur, Hassin, and Levy, 2006) ont développé une méthode heuristique pour déterminer un protocole efficace (médicament, dosage, durée, ...) spécifique à chaque patient. En uti-

lisant cette méthode, ils ont identifié deux catégories générales de protocoles de médicaments anticancéreux. En fonction des paramètres du cycle temporel du patient et des cellules cancéreuses: la première catégorie présente un traitement intensif en une fois, et la deuxième se base sur une série de traitements non intensifs.

2.6 Planification des soins de chimiothérapie

Le traitement du cancer par chimiothérapie est complexe, lourd et très coûteux. Il nécessite des ressources humaines hautement qualifiées qui coûtent chères en plus d'être en pénurie. D'un autre côté, les médicaments utilisés dans la constitution du traitement coûtent chers également. De plus ils sont très instables chimiquement avec en général une durée de vie de quelques heures, ainsi tout délai prolongé entre le moment de leur préparation et le moment de l'injection au patient implique leur destruction. Néanmoins, le développement de modèles d'optimisation et de méthodes pour résoudre le problème d'ordonnancement des traitements de chimiothérapie des patients n'a pas attiré beaucoup d'attentions dans la littérature scientifique.

En raison des complexités inhérentes à la performance des systèmes de soins ambulatoires (hôpital de jour), les administrateurs des hôpitaux ont des difficultés à gérer leurs systèmes. La prise en charge d'un patient en cancérologie implique généralement plusieurs unités de l'hôpital (hôpital de jour, unités d'hospitalisation, pharmacie, ...). De plus les différentes unités médicales (Oncologie, Hématologie, Hôpital de jour, hôpital de semaine, Pharmacie ...) partagent les mêmes ressources (lits, oncologues, ...). Ces corrélations rendent les unités de soins dépendantes les unes des autres et compliquent un fonctionnement efficace. Malgré les interactions, trop souvent, les objectifs de performance et les pratiques de planification sont fixés à un niveau local, avec peu ou pas d'égard à l'impact qu'ils pourraient avoir au niveau global comme la surcharge du système, le sous dimensionnement des équipes, et la propagation des retards d'une unité à une autre. En plus de ces problèmes, la performance de chaque sous-système au sein d'un hôpital peut varier considérablement en fonction du jour de la semaine ou même de l'heure de la journée. Ce qui, à son tour, peut entraîner chaque unité à viser des objectifs de performance différents dépendant du jour de la semaine, de la classe de patients, ou d'un autre attribut concerné. Il faut naturellement un élargissement de l'ensemble des mesures de performance pour suivre et surveiller le système dans son ensemble.

En raison des interdépendances et de la variation de différentes unités de soins, la simulation est souvent utilisée pour modéliser de tels environnements. Matta et Patterson (Matta and Patterson, 2007) ont développé une démarche, pour les analystes et les praticiens, à suivre lors de l'analyse de la performance d'un hôpital à un niveau détaillé, en tenant compte de la performance globale et de la grande variation des dimensions de la performance qui existent dans les environnements hospitaliers.

Dans (Santibanez et al., 2009) les auteurs ont utilisé la simulation pour analyser l'impact des stratégies d'ordonnancement des patients et d'allocation des ressources sur le temps d'attente des patients, le dépassement du temps d'ouverture du service et les taux d'utilisation des ressources de l'hôpital de jour de la « British Columbia Cancer Agency ». L'étude de Blay et al (Blay et al., 2002) a essayé d'identifier la charge de travail et le rôle des infirmières d'un hôpital de jour en oncologie. L'étude a démontré une croissance de la charge de travail avec l'augmentation du taux d'arrivée des patients. L'étude met l'accent sur la diversité des tâches des infirmières en fournissant une énumération exhaustive de celle-ci. Celles-ci vont des tâches hautement spécialisées (administration du traitement, évaluation clinique et conseils aux patients) à des activités de soins infirmiers de base. Toutefois, la constatation la plus surprenante de l'étude était la proportion du temps que les infirmières consacrent à des tâches administratives générales qui devraient et pourraient être effectuées par le personnel administratif.

Delaney et al (Delaney et al., 2002) ont mené une analyse multi-variables pour définir les facteurs qui influencent les durées des traitements de chimiothérapie. Elle est basée sur les éléments en relation

avec patients-tumeur et traitement. L'étude a démontré que les facteurs majeurs impactant la durée du traitement sont le protocole de chimiothérapie, le type d'injection et l'âge du patient. Les auteurs soulignent également une grande fluctuation de la charge de travail journalière pour un nombre de patients stables.

Une autre étude a été menée par Irina Ros (Ros, 2006) pour réduire les risques d'erreurs dans le traitement de chimiothérapie. Elle a utilisé un système de modélisation « Little JIL » pour modéliser et simuler le processus de soins. Cette étude montre que les événements indésirables les plus fréquents sont les erreurs techniques (44 %), les erreurs de diagnostic (17 %), l'échec à prévenir les dégradations de santé (12 %) et les erreurs dans l'utilisation d'un médicament (10 %).

Dans article (Mazier, Billaut, and Tournamille, 2007) les auteurs ont proposé une méthode de planification pour la préparation des doses de chimiothérapie afin de réduire le temps d'attente des patients. Deux approches ont été définies: une approche offline et une approche en temps réel. L'approche offline utilise un modèle de programmation linéaire pour minimiser le retard maximum sur une journée de production. Cette méthode est réutilisée lors de la résolution en temps réel combinée avec un algorithme glouton. Kergosien et al (Kergosien et al., 2010) ont présenté l'étude et la mise en place d'une solution adaptée et performante pour planifier, contrôler et tracer le circuit des préparations de chimiothérapies, dans l'Unité de Biopharmacie Clinique Oncologique du CHRU de Tours.

2.7 Conclusions

De cette analyse de l'état de l'art, la littérature sur l'optimisation des flux de patients en cancérologie est presque inexistante. Cependant, les spécificités des soins en cancérologie comme les protocoles de soins et les incertitudes des flux de patients font de l'optimisation des soins en cancérologie un problème difficile auquel les méthodes d'optimisation des flux de patients existantes se prêtent mal.

Dans un travail préliminaire à cette thèse, Mazier et Xie dans (Mazier and Xie, 2009) ont proposé une méthode en deux phases pour la planification des périodes de travail des médecins dans un hôpital de jour d'oncologie. Elle est basée sur un modèle mathématique de programmation linéaire en nombres entiers qui prend en compte toutes les contraintes pertinentes, telles que les protocoles de traitement des patients, la capacité en lits et la planification des médecins. L'objectif est d'équilibrer la charge des lits.

Dans une étude (Turkcan, Zeng, and Lawley, 2010), les auteurs ont développé des méthodes de planification et d'ordonnancement des opérations pour les patients en chimiothérapie avec l'objectif de minimiser l'écart par rapport au protocole optimal de traitement en raison de la disponibilité limitée des ressources de la clinique (lits / chaises, infirmières, pharmaciens...). Une approche en deux étapes et à horizon glissant sont utilisés pour résoudre ce problème de manière séquentielle. Elle prend en compte les besoins nécessaires pour la prise en charge de chaque traitement. Une heuristique et un modèle de programmation en nombres entiers sont proposés pour réduire les temps de calcul pour le problème d'ordonnancement. Selon les auteurs, le modèle proposé peut servir comme outil d'aide à la décision pour déterminer l'affectation des équipes.

3

Optimisation du planning médical d'un hôpital de jour

Dans ce chapitre nous nous intéressons au problème de planification des horaires de consultation des médecins oncologues en chimiothérapie ambulatoire. Le problème consiste à définir pour chaque médecin les créneaux dans lesquels il consulte ses patients tout en équilibrant les besoins journaliers en lits. Cette planification prend en compte les contraintes de ressources de l'hôpital et les contraintes médicales imposées par les protocoles de soins des patients. Nous proposons une formulation originale sous forme d'un modèle de programmation linéaire en nombres mixtes (MIP). Nous développons ensuite deux méthodes de résolution, la première résout le modèle MIP directement en utilisant un moteur d'optimisation commercial et la deuxième est une approche en 3-étapes pour l'optimisation du planning médical. Cette dernière s'avère bien plus performante en termes de rapidité et de qualité de la solution.

(Sadki, Xie, and Chauvin, 2010aSadki, Xie, and Chauvin, 2011a)

3.1 Introduction

Ce chapitre traite le problème de planification des horaires de consultations des médecins oncologues au sein d'un hôpital de jour (HDJ) ou unité de soin ambulatoire. Dans la suite de ce chapitre on utilisera l'appellation **planning médical** pour ce problème. L'objectif de cette planification est de définir pour chaque oncologue, les périodes dans lesquelles il consulte ses patients tout en équilibrant les besoins journaliers en lits et en tenant compte des exigences des protocoles de soins chimiothérapiques de chaque patient.

Cette problématique soulevée par l'hôpital de jour de l'Institut de Cancérologie de la Loire (ICL), qui fournit des traitements par chimiothérapie, est commune à tous les hôpitaux de jour de cancérologie en France, voir au monde. En effet, les besoins de soins en oncologie ne cessent d'augmenter et l'augmentation de la capacité d'accueil est très coûteuse et lente à mettre en œuvre. L'HDJ doit faire face à de sérieux problèmes de capacité de ressources, les salles d'attente sont souvent surpeuplées et le personnel soignant ne cesse de demander l'augmentation du nombre de lits pour absorber le surplus de patients en attente de lits. Ces problèmes augmentent les temps d'attente des patients et induisent

souvent des dépassements des horaires réglementaires d'ouverture de l'HDJ, ainsi que des erreurs de soin mettant en péril la santé des patients.

Suite à l'étude de terrain que nous avons réalisé dans l'unité de soin ambulatoire et les données que nous avons recueillies dans la base des données de l'ICL, nous avons observé que les besoins journaliers en capacité des lits (voir Figure 3.1) sont fortement déséquilibrés. Cette observation motive l'approche qui sera présentée dans la suite et qui a pour objectif de lisser les besoins journaliers en capacité des lits afin d'éviter les crises d'engorgement sur ces derniers.

À notre connaissance, ce problème n'a pas été abordé dans la littérature. Le travail présenté dans (Mazier and Xie, 2009) montre que les besoins journaliers en lits peuvent être réduits par les outils standards d'optimisation au prix d'un temps de calcul long et dépassant les 10h.

Dans ce chapitre, nous proposons tout d'abord une formulation du problème du planning médical sous la forme d'un modèle de programmation linéaire en nombres mixtes (Mixed Integer Programming ou MIP), qui prend en compte les contraintes de capacité des ressources tels que la capacité de consultation des oncologues et les besoins en lits pour l'ensemble des séances de chimiothérapie. La caractéristique la plus importante de notre modèle MIP est la modélisation explicite et originale des protocoles de traitement des patients qui donne une estimation précise des besoins des patients en ressources au fil du temps. Nous montrons que le problème du planning médical est NP-complet, et il faut un temps de calcul de plus de 10h afin qu'un solveur commercial standard trouve des solutions acceptables. Ensuite, nous proposons une approche en trois étapes, qui déterminent d'abord le planning du matin, puis planifie l'après-midi en prenant en compte le planning du matin déjà calculé. Enfin, la troisième étape implémente une optimisation par recherche locale pour améliorer le planning médical des deux premières étapes (Sadki, Xie, and Chauvin, 2010a).

Les expérimentations numériques menées sur des instances réelles issues de la base des données de l'ICL, montrent que l'approche en trois étapes en moins de 10 minutes de temps de calcul, donne de bien meilleurs résultats que l'application directe du solveur commercial au modèle MIP en 10h de temps de calcul. En outre, l'approche en trois étapes surpasse la planification traditionnelle en équilibre des besoins en lits et en dépassement des capacités de consultation des oncologues.

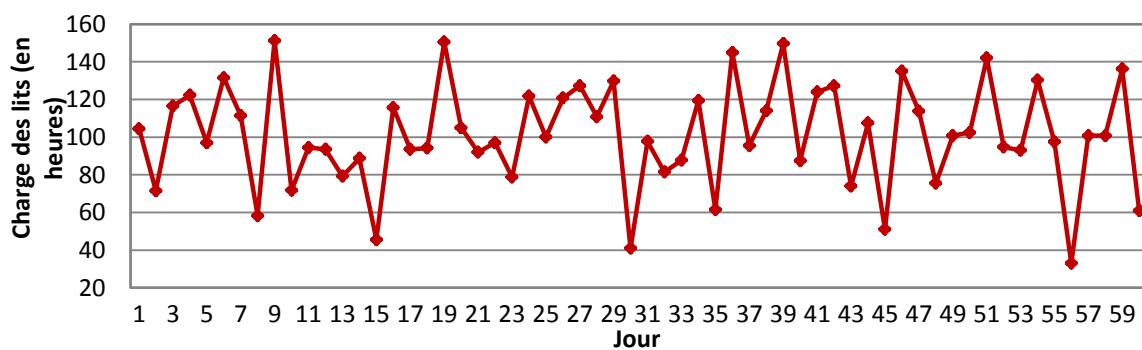


Figure 3.1: les charges journalières des lits observées sur un trimestre.

3.2 Modélisation

Cette section fournit une description formelle du problème du planning médicale avec pour objectif de mieux équilibrer les besoins journaliers en lits sur un horizon donné. Tout d'abord, nous rappelons les principaux éléments de la chimiothérapie ambulatoire, nous présentons les hypothèses pour le modèle du planning médicale, ensuite nous présentons une formulation en programmation linéaire en nombres mixtes.

3.2.1 Rappel de processus de chimiothérapie

Le processus de la chimiothérapie a été présenté en détails dans le chapitre 1, nous nous contentons de rappeler les principaux éléments nécessaires dans ce chapitre.

La chimiothérapie d'un patient correspond à une série de séances de traitement espacées selon un protocole de soins comme ceux du Tableau 3.1.

Tableau 3.1: Exemples de protocoles de chimiothérapie

Protocole	Périodicité			
	Week1	Week2	Week3	Week4
<i>Avastin</i>	1	0	1	0
<i>Cisplatine</i>	1	1	0	1
<i>Rituximab</i>	1	0	0	1
<i>Vinorelbin</i>	1	1	0	0

La veille d'une séance de traitement, un examen biologique est pratiqué dans un laboratoire d'analyse médicale afin de savoir si le patient peut recevoir le traitement. Le jour d'une séance de traitement, le patient est d'abord consulté par son oncologue référent ou par un interne mais en présence de ce dernier. La consultation permet de savoir s'il faut donner au patient son traitement de chimiothérapie. Si oui, les médicaments de la chimiothérapie sont préparés à la pharmacie. Le patient est alors installé dans un lit et préparé pour l'injection des médicaments de son chimiothérapie. L'injection commence quand les médicaments arrivent à l'hôpital de jour. Le patient rentre chez lui après l'injection.

3.2.2 Hypothèses préalables

Les hypothèses suivantes sont nécessaires afin de simplifier le problème.

Hypothèse H3.1 : Seul le jour de la semaine est déterminé pour la chimiothérapie du patient. L'heure exacte du rendez-vous n'est pas prise en considération.

Hypothèse H3.2 : La préparation des médicaments à la pharmacie n'est pas considérée et les médicaments de la chimiothérapie pour un patient sont supposés être prêts quand un lit est disponible pour lui et qu'il est préparé pour l'injection.

Hypothèse H3.3 : les infirmières de l'HDJ sont disponibles en nombre suffisant pour que la préparation d'un patient puisse commencer dès qu'un lit devient disponible. L'injection peut commencer après la préparation.

Hypothèse H3.4 : Chaque séance de chimiothérapie peut commencer et finir dans la même journée.

L'hypothèse H3.1 est naturelle à l'égard du problème du planning médical, qui est une décision à long/moyen terme actualisée annuellement ou suite à des changements importants, comme le départ ou le recrutement d'un oncologue. L'hypothèse H3.2 est une conséquence de l'hypothèse H3.1. En outre, avec un meilleur équilibre des besoins en lits à l'HDJ, la charge de travail des infirmières serait également mieux équilibrée. Ceci, avec des rendez-vous mieux ordonnancés et abordés dans les chapitres suivants, permettra une meilleure synchronisation entre la préparation des médicaments de la chimiothérapie et le traitement des patients. L'hypothèse H3.3 est raisonnable du fait que le nombre des infirmières d'un HDJ est généralement déterminé en fonction du ratio standard de nombre de lits/infirmière. L'hypothèse H3.4 exclut les chimiothérapies de durées plus longues qu'une journée. C'est naturel comme l'hôpital de jour n'est ouvert que pendant la journée et les chimiothérapies avec des temps d'injection plus long sont effectuées dans les unités d'hospitalisation de semaine ou conventionnelle (hôpital normal).

Trois principales ressources sont considérées dans ce problème : les médecins, les lits, et les box de consultation. Les médecins comprennent les oncologues et les internes. Un nombre limité de box de consultation sont disponibles pour les oncologues. Les box de consultation pour les internes ne sont pas considérés. Les lits sont des ressources importantes car un lit est nécessaire lors de l'injection des médicaments de la chimiothérapie et que de la durée d'injection est très longue.

L'hôpital de jour est ouvert cinq jours par semaine (du lundi au vendredi). Chaque journée est divisée en deux périodes (matin et après-midi). Chaque période est caractérisée par le nombre de box de consultation disponibles et le nombre de patients qu'un oncologue peut consulter. Il n'y a qu'un seul interne dans l'HDJ qui est toujours disponible et peut consulter les patients pour tous les oncologues sous leur supervision. Toutefois, les approches proposées dans le présent document peuvent être facilement étendu au cas général avec un nombre quelconque d'internes. Les approches s'appliquent également si l'interne ne peut consulter que les patients de certains oncologues.

Hypothèse H3.5 : Un horizon de planification de W semaines est considéré et l'ensemble P des patients traités dans cet horizon est supposé connu. Chaque patient commence la chimiothérapie au cours d'une semaine donnée, selon un protocole donné avec un oncologue référent donné.

Il s'agit ici d'une hypothèse très importante. En pratique, nous considérons les patients traités pendant une période de temps dans le passé et nous essayons d'optimiser le planning médical et l'affectation des patients à l'égard de cet ensemble de patients. Comme ce planning médical sera appliqué pour l'avenir, la question clé est la fiabilité et la robustesse d'une telle approche vis-à-vis de l'incertitude du flux des patients dans le futur. Cette question est abordée dans une étude distincte (Sadki, Xie, and Chauvin, 2010b) qui montre que le planning médical calculé sur la base des données historiques et combiné avec une stratégie efficace d'affectation des nouveaux patients, reste efficace malgré l'incertitude du flux des futurs patients.

Sous l'hypothèse H3.5, chaque patient i est également affecté à un oncologue référent et l'ensemble $P = \bigcup_{j \in J} P_j$ des patients peut être partitionné en sous-ensembles disjoints de patients, où P_j désigne l'ensemble des patients de l'oncologue j et J est l'ensemble des oncologues.

Les séances de chimiothérapie d'un patient i peuvent être représentées par un vecteur binaire a_i à W -dimension en fonction de son protocole de soins et de sa date d'arrivée. Une entrée a_{iw} est égale à 1 si le patient i nécessite une séance de chimiothérapie au cours de la semaine w , $a_{iw} = 0$ sinon. Bien sûr, pour un patient i qui commence son traitement à la semaine w_0 et termine son traitement à la semaine w_1 , $a_{iw} = 0$, pour tout $w < w_0$ ou $w > w_1$. Toutes les autres entrées a_{iw} sont déterminées selon le protocole

correspondant. Le Tableau 3.2 donne quelques exemples de séances de chimiothérapie de différents patients. Par exemple, le patient 2 est traité de la semaine 3 à la semaine 7 selon le protocole *Avastin*.

Hypothèse H3.6 : Chaque jour est décomposé en deux périodes: matin et après-midi. Un patient peut être consulté soit le matin soit l'après-midi. Une séance de chimiothérapie qui commence le matin, peut finir dans l'après-midi.

L'hypothèse H3.6 suit la pratique actuelle de la plupart des centres du cancer. Bien sûr, des périodes plus courtes peuvent être considérées au prix d'une complexité plus importante du problème.

Tableau 3.2: Exemples de séances de chimiothérapie sur 8 semaines.

Patient	Début	Fin	Protocole	w1	w2	w3	w4	w5	w6	w7	w8
1	1	3	<i>Avastin</i>	1	0	1	0	0	0	0	0
2	3	7	<i>Avastin</i>	0	0	1	0	1	0	1	0
3	1	16	<i>Cisplatine</i>	1	1	0	1	1	0	1	1
4	2	7	<i>Vinorelbine</i>	0	1	1	0	0	1	1	0

3.2.3 Modèle de programmation linéaire en nombres mixtes

Sous les hypothèses de H3.1 à H3.6, le problème de planning médical se caractérise principalement par un ensemble des oncologues, des internes, un horizon de planification de W semaines, un ensemble de patients avec pour chaque patient un protocole de soins et un oncologue référent. Les autres données pertinentes comprennent: la capacité de consultation, le nombre des lits, les temps d'injection et le nombre des box de consultation disponibles. L'objectif est d'équilibrer au mieux les besoins journaliers en lits tout au long de l'horizon de planification.

Dans ce problème de planification, quatre décisions doivent être prises. La première est le dit **planning médical** qui indique pour chaque oncologue, les périodes dans lesquelles il consulte. Le planning médical est désigné par une matrice de variables binaires y_{jt} avec :

$$y_{jt} = \begin{cases} 1, & \text{si l'oncologue } j \text{ consulte en période } t. \\ 0, & \text{sinon.} \end{cases}$$

pour tous les oncologues $j \in J$ et pour toutes les périodes $t \in T$ où T est l'ensemble des dix périodes de la semaine composé des périodes du matin et d'après-midi de tous les jours de semaine. Le même planning médical est appliqué pour les différentes semaines au cours de l'horizon de planification. Cela est naturel vu que les protocoles de soins exigent que chaque patient vienne le même jour pour ses différentes séances de chimiothérapie.

La deuxième série de décisions concerne **l'affectation des patients**, qui définit la période de la semaine durant laquelle le patient vient pour recevoir sa chimiothérapie. L'affectation des patients est représentée par une matrice de variables binaires x_{it} avec :

$$x_{it} = \begin{cases} 1, & \text{si le patient } i \text{ est consulté en période } t. \\ 0, & \text{sinon.} \end{cases}$$

pour chaque patient $i \in P$ et pour chaque période $t \in T$. $x_{it} = 1$ implique que la chimiothérapie du patient i commence en période t . Dans cette étude, c'est l'oncologue qui définit la première semaine dans laquelle le patient doit commencer son traitement et notre modèle choisi le jour de la semaine pendant lequel le patient vient pour sa chimiothérapie.

Selon les protocoles de soins, chaque patient i vient durant la période t de la semaine w , si $a_{iw}=1$ et $x_{it}=1$. En raison de la longueur du temps d'administration d'une chimiothérapie, une séance de chimiothérapie commencée le matin peut se terminer dans l'après-midi du même jour. Nous ne considérons pas les chimiothérapies qui nécessitent un temps d'administration de plus d'une journée, car ces traitements ne sont pas effectués dans un hôpital de jour.

Le troisième ensemble de décisions concerne **l'ensemble des patients qui seront consultés par les internes**. Ces décisions sont représentées par les variables entières non négatives :

$$z_{jw}$$

qui définies le nombre de patients de l'oncologue j qui seront consultés par les internes en période t de la semaine w .

Enfin, le dernier ensemble de décisions concerne **la capacité de consultation supplémentaire** nécessaire durant chaque période de chaque semaine pour prendre en charge tous les patients. En effet, pour assurer le bon déroulement des consultations, le nombre de patients qu'un oncologue peut consulter durant une période est limité et dépend de la période (matin et après-midi). La variable entière non négative :

$$e_{jw}$$

représente le nombre de patients de l'oncologue j qui sont consultés en période t de la semaine w avec des capacités de consultation supplémentaires.

Les décisions sont prises en respectant les contraintes suivantes. Premièrement, le nombre d'oncologues qui consultent à une période t ne doit pas dépasser le nombre de box de consultation disponibles B_t , à savoir :

$$\sum_{j \in J} y_{jt} \leq B_t, \quad \forall t \in T$$

Chaque patient doit être affecté à une et une seule période de la semaine, ce qui peut être exprimé par les contraintes suivantes.

$$\sum_{t \in T} x_{it} = 1, \quad \forall i \in P$$

Le nombre de patients qui viennent dans une période t d'une semaine w ne doit pas dépasser la capacité de consultation des oncologues, des internes et la capacité de consultation supplémentaire sur cette période. Plus précisément :

$$\sum_{i \in P_j} a_{iw} x_{it} \leq N_t y_{jt} + z_{jw} + e_{jw}, \quad \forall j \in J, t \in T, w \in W$$

$$\sum_{j \in J} z_{jw} \leq N'_t, \quad \forall t \in T, w \in W$$

où N_t désigne le nombre maximal de patients qu'un oncologue peut consulter à la période t , N'_t est le nombre maximal de patients que les internes peuvent consulter. Notons que, pour simplifier la notation, tous les oncologues sont supposés avoir la même capacité de consultation. L'extension vers des capacités de consultation différentes est triviale.

Afin d'assurer un bon suivi et la possibilité que chaque patient soit consulté par son oncologue référent, il est nécessaire que chaque patient soit affecté à une période de la semaine dans laquelle son oncologue consulte. Ceci est assuré conjointement par les contraintes de capacité de consultation ci-dessus et les contraintes suivantes qui interdisent la délégation des patients d'un oncologue j ainsi que l'utilisation de la capacité supplémentaire de consultation si celui-ci ne consulte pas dans la période t .

$$z_{jw} + e_{jw} \leq |P_j| y_{jt}, \quad \forall j \in J, t \in T, w \in W$$

Cette contrainte peut aussi être remplacée par la contrainte équivalente suivante:

$$x_{it} \leq y_{jt}, \quad \forall j \in J, i \in P_j, t \in T$$

Une autre contrainte est le respect de la capacité en lits des périodes de l'après-midi, elle est assurée conjointement par deux ensembles de contraintes. Le premier interdit l'affectation des chimiothérapies avec un temps d'injection trop long à une après-midi, c'est à dire ceux qui ne peuvent pas commencer et finir dans une après-midi. Cette contrainte est de la forme suivante,

$$x_{it} = 0, \quad \forall i \in P / d_i \geq L_t, t \in PM$$

où le paramètre d_i est le temps passé par le patients i dans un lit pour une séance de chimiothérapie, il est composé du temps d'injection et du temps de préparation du patient, le paramètre L_t est le temps d'ouverture de l'HDJ pour l'après-midi, PM est l'ensemble des périodes de l'après-midi. La deuxième contrainte restreint la capacité totale des lits disponible pour les séances de chimiothérapie commençants dans l'après-midi. Cette contrainte se décrit sous la forme suivante,

$$\sum_{i \in P} a_{iw} d_i x_{it} \leq Q_t, \quad \forall w \in W, t \in PM$$

où Q_t est la capacité maximale des lits dans l'après-midi, c'est à dire $Q_t = L_t \times l$, où l représente le nombre de lits disponibles dans l'HDJ. Ces contraintes ne sont pas considérées pour les séances de chimiothérapie qui commencent le matin, car ces séances de chimiothérapie peuvent commencer le matin et finir dans l'après-midi.

Pour simplifier la notation, d_i est appelé temps d'injection, il est supposé avoir une valeur entière et positive. En pratique, tous les temps d'injection sont exprimés en nombres entiers multiples d'une unité de base de temps Δ . Dans nos expérimentations $\Delta=15$ minutes.

L'objectif de cette optimisation est d'équilibrer au mieux les besoins journaliers en lits au cours des différentes semaines et d'utiliser le moins possible de capacités supplémentaires de consultation. Plus précisément,

$$\text{MIN} \sum_{w \in W} (\bar{C}_w - C_w) + M \sum_{j \in J} \sum_{w \in W} \sum_{t \in T} e_{jw}$$

où le paramètre M est un entier positif servant de poids de pondération pour les besoins supplémentaires en capacité de consultation, \bar{C}_w et \underline{C}_w désignent respectivement le besoin journalier minimal et maximal en lits durant la semaine w avec :

$$\sum_{i \in P} a_{iw} d_i (x_{it} + x_{it+1}) \leq \bar{C}_w, \quad \forall w \in W, t \in AM$$

$$\sum_{i \in P} a_{iw} d_i (x_{it} + x_{it+1}) \geq \underline{C}_w, \quad \forall w \in W, t \in AM$$

où AM représente l'ensemble des périodes du matin, le terme $(x_{it} + x_{it+1})$ indique si le patient i est traité durant le jour correspondant à la période t . Du fait que chaque patient est affecté à une et une seule période t , l'expression $\sum_{i \in P} a_{iw} d_i (x_{it} + x_{it+1})$ donne la capacité des lits nécessaire pour le jour correspondant de la semaine w .

Notons qu'une alternative à notre approche monocritère est d'appliquer des approches multicritères pour l'équilibrage des capacités journalières de lits et la minimisation des besoins supplémentaires en capacités de consultation des oncologues.

Le modèle mathématique du problème du planning médical décrit ci-dessus est un problème de programmation linéaire en nombres mixtes que nous résumons comme suit :

$$MIP: \quad J^* = MIN \sum_{w \in W} (\bar{C}_w - \underline{C}_w) + M \sum_{j \in J} \sum_{w \in W} \sum_{t \in T} e_{jw} \quad (3.1)$$

SC:

$$\sum_{t \in T} x_{it} = 1, \quad \forall i \in P \quad (3.2)$$

$$\sum_{j \in J} y_{jt} \leq B_t, \quad \forall t \in T \quad (3.3)$$

$$\sum_{i \in P_j} a_{iw} x_{it} \leq N_t y_{jt} + z_{jw} + e_{jw}, \quad \forall j \in J, t \in T, w \in W \quad (3.4)$$

$$\sum_{j \in J} z_{jw} \leq N'_t, \quad \forall t \in T, w \in W \quad (3.5)$$

$$z_{jw} + e_{jw} \leq |P_j| y_{jt}, \quad \forall j \in J, t \in T, w \in W \quad (3.6)$$

$$\sum_{i \in P} a_{iw} d_i x_{it} \leq Q_t, \quad \forall w \in W, t \in PM \quad (3.7)$$

$$\sum_{i \in P} a_{iw} d_i (x_{it} + x_{it+1}) \leq \bar{C}_w, \quad \forall w \in W, t \in AM \quad (3.8)$$

$$\sum_{i \in P} a_{iw} d_i (x_{it} + x_{it+1}) \geq \underline{C}_w, \quad \forall w \in W, t \in AM \quad (3.9)$$

$$x_{it} = 0 \quad \forall i \in P / d_i \geq L_t, t \in PM \quad (3.10)$$

$$x_{it}, y_{jt} \in \{0, 1\}, e_{jw}, z_{jw} \geq 0 \quad (3.11)$$

Par rapport au travail de (Mazier and Xie, 2009), la formulation *MIP* ci-dessus vise à lisser les besoins en lits de chaque semaine au lieu de minimiser le besoin maximal de lits sur tout l'horizon de planification. Les dates d'arrivée des patients et leur protocoles de soins a_{iw} étant donnés, les besoins totaux hebdomadaires de lits sont des constantes données par $\sum_{i \in P} a_{iw} d_i$. Par conséquent, la nouvelle formulation *MIP* semble plus appropriée et prend en compte les variations des besoins en capacité au cours de chaque semaine. Un autre nouvel élément de la nouvelle formulation *MIP* est la relaxation de

la contrainte de capacité de consultation et, par conséquent, le nouveau modèle MIP a toujours une solution.

Compte tenu de cette formulation mathématique, une méthode simple pour la planification médicale est de résoudre directement le modèle MIP en utilisant un moteur d'optimisation commercial. Malheureusement, cela s'avère très long. Il faut plus de 10h au solveur ILOG CPLEX 12 pour fournir une solution acceptable pour les instances de problèmes liés à notre cas d'études. Le temps de calcul de plus de 10 heures est trop long pour une application dans la vie réelle d'un hôpital de jour en oncologie et des méthodes d'optimisation plus efficaces sont nécessaires. Ceci est confirmé par le résultat de complexité présenté dans la section suivante.

3.3 Propriétés du problème de planning médical

Théorème 1: Le problème du planning médical est NP-complet.

Preuve: Nous montrons le théorème 1 par une réduction polynomiale du problème de BIN-PACKING en un cas spécial du problème du planning médical.

Le problème de BIN-PACKING est défini comme suit. Instance : un ensemble fini U d'éléments, une taille $s(u) \in \mathbb{Z}^+$ pour chaque élément $u \in U$, un entier positif G représentant la capacité du conteneur, et un nombre entier K . Question : y-a-t-il une partition de U en ensembles disjoints U_1, U_2, \dots, U_K de telle sorte que la somme des tailles des éléments dans chaque ensemble U_i ne dépasse pas G ?

Considérons aussi le problème de la PARTITION défini comme suit. Instance : un ensemble fini V d'éléments, une taille $s(u) \in \mathbb{Z}^+$ pour chaque élément $u \in V$. Question : y-a-t-il un sous-ensemble $V' \subseteq V$ tel que $\sum_{u \in V'} s(u) = \sum_{u \in V - V'} s(u)$? Le problème de la PARTITION est démontré NP-complet (Karp, 1976).

Nous remarquons d'abord qu'un problème de BIN-PACKING avec $G = \sum_{u \in U} s(u) / K$ est aussi NP-complet pour tout $K \geq 2$ puisque toute instance de PARTITION peut être transformée de façon polynomiale en une instance équivalente de BIN-PACKING pour tout $K \geq 2$ dans laquelle l'ensemble U contient V plus $K - 2$ éléments de taille G et $\sum_{u \in V} s(u) / 2 = \sum_{u \in U} s(u) / K = G$. Il est évident que l'instance du problème de PARTITION a une solution si et seulement si son instance équivalente du problème de BIN-PACKING a une solution.

Pour chaque instance de BIN-PACKING avec $K = 5$ et $G = \sum_{u \in U} s(u) / K$, nous la transformons de manière polynomiale en une instance du problème du planning médical comme suit : il y a $|U|$ patients dont le temps d'injection $d_u = s(u)$, i.e. $P = U$. Nous considérons un horizon de planification d'une semaine $W=1$. Chaque jour de la semaine est assimilé à un conteneur, i.e. $K = 5$. Il y a un seul oncologue avec une capacité de consultation $N_t = |U|$, un seul box de consultation $B_t=1$ et la capacité des lits pour l'après-midi est $Q_t = \sum_{i \in P} d_i$. La question est de savoir s'il existe un planning médical tel que $J^* = 0$, i.e. $\bar{C}_w = \underline{C}_w$ et le besoin des lits est le même pour tous les jours de la semaine.

Si l'instance du BIN-PACKING admet une solution, alors $\sum_{u \in U_i} s(u) = G$ pour chaque conteneur U_i et assigner tous les patients correspondants au conteneur U_i au jour j , conduit à un planning médical avec $\bar{C}_w = \underline{C}_w$ et $J^* = 0$. L'inverse est également vrai. Ainsi, chaque instance de BIN-PACKING a une solution si et seulement si son instance du problème de planning médical équivalent a une solution. Ceci et la NP-complétude du problème BIN-PACKING concluent la preuve.

Théorème 2: Le modèle MIP (3.1) - (3.11) a une solution seulement si $\sum_{t \in T} B_t \geq |J|$ et il a une solution si $\sum_{t \in AM} B_t \geq |J|$. De plus, tout planning médical $\{y_{jt}\}$ dans lequel au moins un oncologue n'a pas de créneau de consultation est un planning non admissible.

Preuve: A partir des contraintes (3.2), (3.4) et (3.6), le modèle MIP a une solution seulement si chaque oncologue peut être affecté à au moins une période de consultation, ce qui prouve la deuxième partie du théorème. Combiné cela avec le nombre de box de consultation, $\sum_{t \in T} B_t \geq |J|$ et la condition nécessaire est satisfaite. Si $\sum_{t \in AM} B_t \geq |J|$, chaque oncologue peut être affecté à une période de consultation du matin. L'affectation de tous les patients de chaque oncologue à sa période de consultation du matin aboutit à une solution réalisable et conclut la preuve. Q.E.D.

3.4 Optimisation du planning médical en trois phases

Cette section propose une approche en 3-étapes pour l'optimisation du planning médical. Elle s'appuie sur notre observation selon laquelle le modèle *MIP* peut être rapidement résolu si le planning médical est donné. La première phase détermine le planning médical pour les périodes du matin. La seconde phase détermine le planning médical pour les périodes d'après-midi, en fixant le planning médical du matin trouvé dans la première phase. La troisième phase améliore le planning médical obtenu par une recherche locale. Afin de limiter le temps de calcul, les deux premières phases sont basées sur un horizon réduit comportant un sous-ensemble $W' \subset W$ de K semaines avec les besoins en lits les plus importants, autrement dit le sous ensemble de semaines qui ont les plus grandes valeurs de $\sum_{i \in P} a_{iw} d_i$.

3.4.1 Planning médical des périodes du matin

La première phase de notre approche consiste à déterminer le planning médical pour les périodes du matin, i.e. les périodes $t \in AM$. Comme nous considérons seulement les périodes du matin, il n'est pas possible d'affecter tous les patients et, de ce fait, les contraintes (3.2) du modèle *MIP* concernant l'affectation de tous les patients sont relaxées comme suit :

$$\sum_{t \in T} x_{it} \leq 1, \quad \forall i \in P \quad (3.12)$$

Le recours aux capacités supplémentaires de consultation n'étant pas autorisée, l'objectif de cette étape est d'insérer autant de patients que possible et d'équilibrer au mieux les besoins journaliers en lits. Plus précisément, la première étape résout le problème de programmation linéaire en nombres mixtes suivant:

$$MIP^{AM} : \min \sum_{w \in W'} (\bar{C}_w - \underline{C}_w) + M' \sum_{i \in P} \left(1 - \sum_{t \in AM} x_{it} \right) \quad (3.13)$$

sous les contraintes (3.3) - (3.6), (3.11) et (3.12) avec $e_{jw} = 0$, T remplacé par l'ensemble AM des périodes du matin et W remplacé par le sous-ensemble W' composé des semaines critiques sélectionnées, et les deux contraintes suivantes :

$$\sum_{i \in P} a_{iw} d_i x_{it} \leq \bar{C}_w, \quad \forall w \in W', t \in AM \quad (3.14)$$

$$\sum_{i \in P} a_{iw} d_i x_{it} \geq \underline{C}_w, \quad \forall w \in W', t \in AM \quad (3.15)$$

Dans ce modèle, le critère (3.13) est le résultat de la combinaison de deux critères : l'équilibrage des besoins journaliers en lits $\sum_{w \in W'} (\bar{C}_w - \underline{C}_w)$ et le nombre des patients sans affectation. Le paramètre M' est un grand nombre permettant de favoriser l'affectation d'un nombre maximal de patients tout en interdisant l'utilisation de capacité de consultation supplémentaire. Le besoin minimal et maximal des lits de chaque semaine w respectivement \bar{C}_w et \underline{C}_w est adapté pour n'inclure que les périodes du matin comme dans (3.14) et (3.15).

3.4.2 Planning médical des périodes de l'après-midi

Nous allons nous intéresser ici à l'affectation des créneaux de consultation des périodes de l'après-midi aux oncologues. Le planning médical des périodes du matin étant défini dans la première phase, la deuxième phase étend la formulation du modèle MIP du planning médical du matin pour planifier les périodes de consultation de l'après-midi.

Dans cette phase, les périodes de consultation du matin et de l'après-midi sont considérés ensembles, sauf que l'affectation des périodes du matin est fixée à celle déterminé dans la phase 1. L'affectation des patients est remise en question. Ainsi, chaque patient peut être désormais affecté à une période du matin ou de l'après-midi. Plus précisément, la phase 2 permet de résoudre le problème de programmation linéaire en nombres mixtes suivant :

$$MIP^{PM} : \min \sum_{w \in W'} (\bar{C}_w - \underline{C}_w) + M' \sum_{i \in P} \left(1 - \sum_{t \in T} x_{it} \right) \quad (3.16)$$

sous les contraintes (3.12), (3.3) - (3.6) et (3.11) avec $e_{jw} = 0$, l'ensemble W de semaines remplacé par le sous-ensemble W' , le planning médical du matin $\{y_{jt}, t \in AM\}$ fixé à celui déterminé dans l'étape 1, plus les constraints (3.7)- (3.10) pour inclure les contraintes liées au planning médical de l'après-midi.

Comme dans l'étape 1, l'étape 2 tente d'insérer autant de patients que possible tenant compte du planning médical complet du matin et de l'après-midi. Le critère (3.16) est similaire au critère (3.13).

Notons que le planning médical de l'après-midi pourrait également être déterminé en utilisant le modèle MIP en fixant le planning médical du matin. Les expérimentations numériques que nous avons menées montrent que les deux approches aboutissent à des résultats similaires. Toutefois, le MIP^{PM} nécessite moins de temps de calcul, ce qui est tout à fait normal, car les variables continues e_{jw} ne sont pas considérées.

3.4.3 Optimisation locale du planning médical

Les deux étapes décrites auparavant effectuent une optimisation partielle du problème de planification prenant en compte uniquement un horizon réduit aux semaines avec les besoins en lits les plus importants. La solution fournie (planning médical) à ce niveau est généralement de qualité moyenne. Nous proposons dans cette section une méthode pour améliorer le planning médical par la recherche locale. En partant du planning déterminé par les deux premières étapes, cette troisième étape améliore itérativement le planning médical. A chaque itération, l'ensemble des solutions voisines sont évaluées par une approximation afin de déterminer de manière rapide la solution voisine la plus prometteuse.

Un planning médical $\{y_{jt}\}$ peut être représenté par un sous-ensemble des oncologues affectés à chaque période de consultation. Chaque période t est caractérisée par un nombre B_t de box de consultation. Désormais nous appellerons créneau de consultation, la combinaison d'une période et d'un box de consultation. De ce fait, il y a B_t créneaux de consultation en période t . Chaque planning médical correspond à une affectation des créneaux de consultation aux oncologues. Afin d'avoir un planning médical complet, les créneaux de consultation non affectés sont affectés à un oncologue fictif. Par conséquent, un planning médical peut être représenté par un vecteur de $\sum_{t \in T} B_t$ dimension, dont chaque élément indique l'oncologue affecté au créneau de consultation correspondant.

Le voisinage d'un planning donné contient l'ensemble des plannings obtenu par l'un des deux mouvements suivants :

- I. *Permutation des créneaux entre deux oncologues différents* qui permute l'affectation de deux créneaux de consultation appartenant à deux périodes différentes et affectés à deux oncologues différents. L'un des deux oncologues peut être fictif pour pouvoir récupérer les créneaux de consultation libres. Plus précisément, nous remplaçons l'affectation (i, t_i) et (j, t_j) qui affecte le créneau t_i à l'oncologue i et créneau t_j à l'oncologue j par l'affectation (j, t_i) et (i, t_j) .
- II. *Affectation d'un créneau de consultation à un autre oncologue*, tel que soit ce dernier est fictif soit il n'ait pas déjà un autre créneau de consultation appartenant à la même période.

Le mouvement (II) change le nombre de créneaux affectés à chaque oncologue et le mouvement (I) modifie le planning. On peut montrer que tout planning médical peut être atteint à partir d'un autre planning médical par une série de mouvements locaux.

La recherche locale a besoin d'une solution initiale comme point de départ. Ce dernier est le planning médical y^0 initialement déterminé par les étapes 1 et 2. La qualité de ce planning initial est évaluée en résolvant le modèle *MIP*, en fixant le planning médical. Nous notons *MIP* (y^0) la valeur du critère du modèle *MIP*.

En partant de y^0 , l'algorithme de la recherche locale détermine toutes les solutions voisines y de y^0 . On notera par $NH(y^0)$ l'ensemble des solutions voisines de y^0 . Le voisinage dans notre problème est large et dépend des caractéristiques de l'hôpital de jour comme le nombre d'oncologues et le nombre de créneaux de consultation. Ce voisinage est composé de 300 voisins (solutions) dans nos expérimentations numériques. En conséquence, résoudre le modèle *MIP* de manière exacte et pour chaque solution voisine y afin de déterminer la meilleure solution voisine nécessite beaucoup de temps de calcul et rend l'approche inutilisable sur le terrain. Au lieu de cela, la relaxation linéaire est utilisée pour identifier la solution voisine la plus prometteuse.

Plus précisément, pour chaque solution voisine y , nous vérifions d'abord l'existence d'une solution pour la relaxation linéaire du problème défini par (3.2) - (3.11) avec la relaxation de l'intégrité des variables x_{it} et avec la contrainte suivante :

$$\sum_{w \in W} (\bar{C}_w - C_w) + M \sum_{j \in J} \sum_{w \in W} \sum_{t \in T} e_{jw} \leq MIP(y^0) - 1 \quad (3.17)$$

La contrainte (3.17) est introduite pour vérifier s'il y a une solution relaxée avec le planning médical y et qu'il a une valeur du critère (3.1) inférieure ou égale à la valeur de $MIP(y^0) - 1$. Comme les temps d'injection d_i et le facteur de pondération M sont tous des entiers, la valeur optimale du critère $MIP(y)$ du modèle MIP (3.1)- (3.11) est entière quel que soit le planning médical y . De cela, la relaxation linéaire du problème défini par les contraintes (3.2) - (3.11) et (3.17) pour le planning médical y fournit une condition nécessaire pour y pour être strictement meilleur que y_0 , c.-à-d. $MIP(y) \leq MIP(y^0) - 1$.

Si le problème relaxé n'admet pas de solution, alors $MIP(y) \geq MIP(y^0)$ et le planning médical y n'est pas strictement meilleur que $MIP(y^0)$. Dans le cas contraire, la relaxation du modèle MIP (3.1)- (3.11) avec le planning médical y en question, est résolue. Soit $LBMIP(y)$ la valeur optimale du critère de la solution relaxée, qui est également une borne inférieure sur le critère exacte du planning médical y . D'après la contrainte (3.17), $LBMIP(y) \leq MIP(y^0) - 1$.

La solution voisine y^l ayant la plus petite borne inférieure $LBMIP(y)$ est choisie. Le modèle MIP est alors résolu de manière exacte pour obtenir la valeur exacte du critère $MIP(y^l)$. Si $MIP(y^l) < MIP(y^0)$, la recherche locale continue avec y^l . Sinon, la recherche locale s'arrête.

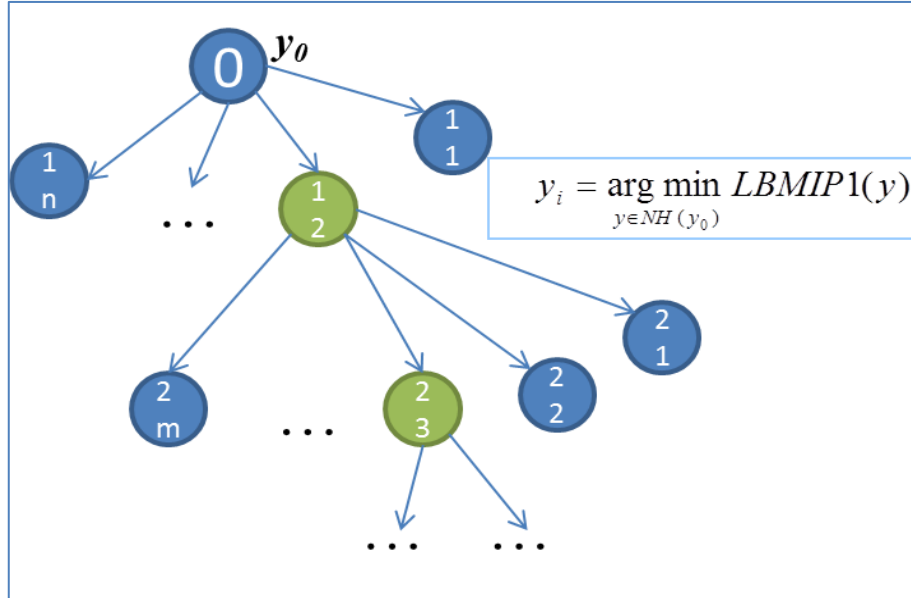


Figure 3.2 : voisinage de la recherche locale

L'approche d'optimisation en trois étapes peut être résumée comme suit :

Algorithme 3.1 Planning médical en trois étapes

- Etape 1 : Choisir un sous-ensemble W' composé des K semaines les plus chargées ;
- Etape 2 : Résoudre MIP^{AM} pour déterminer le planning des périodes du matin;
- Etape 3 : Résoudre MIP^{PM} pour définir le planning des périodes de l'après-midi. Soit y^0 le planning médical complet obtenu ;
- Etape 4 : Résoudre le modèle MIP avec le planning médical y^0 . Soit $MIP(y^0)$ la valeur du critère obtenue ;
- Etape 5 : Soit $LB^* = \infty$;
- Etape 6 : Pour chaque planning médical y obtenu par l'un des deux mouvements définis précédemment, et qui satisfait la condition de faisabilité du théorème 2 :
- 6.1 : Si la relaxation linéaire du problème définit par les contraintes (3.2) - (3.11) et (3.17) n'admet pas de solution, alors passer au planning médical suivant ;
 - 6.2 : Résoudre la relaxation linéaire du modèle MIP avec le planning médical y . Soit $LBMIP(y)$ la valeur du critère obtenue;
 - 6.3 : si $LB^* > LBMIP(y)$, alors $LB^* = LBMIP(y)$ et $y^1 = y$.
- Etape 7 : Si $LB^* = \infty$, stop; sinon, résoudre modèle MIP avec le planning médical y^1 .
- Etape 8 : Si $MIP(y^1) < MIP(y^0)$, alors $y^0 := y^1$ et aller à l'étape 5. Sinon, stop.
-

Dans nos tests numériques, les K semaines avec les plus forts besoins en lits sont choisis dans l'étape 1 avec $K = 4$. Ces 4 semaines sont utilisées comme horizon de planification pour les phases 1 et 2. De plus, deux critères d'arrêt, 5 minutes de temps de calcul et un gap de 2%, est utilisé dans MIP^{AM} et MIP^{PM} . Pour l'évaluation de chaque planning médical $MIP(y)$, un critère d'arrêt de 1 minute de temps de calcul est utilisé.

3.5 Résultats numériques

Cette section présente une évaluation des performances numériques de notre approche à trois phases par rapport à la pratique adoptée actuellement à l'hôpital de jour.

3.5.1 Paramètres des expérimentations

Les données présentées dans cette section sont basées sur des données réelles issues de la base de données et de nos observations de l'hôpital de jour.

L'HDJ comporte 10 oncologues et un interne. Il dispose d'une capacité d'accueil de patients en oncologie de 18 lits. Avec une utilisation maximale de 9 heures par lit et par jour, la capacité maximale disponible pour 18 lits est de 162 heures par jour. L'HDJ est ouvert du lundi au vendredi, avec 10 périodes de consultation correspondant aux périodes du matin de 8h30 à 12h et aux périodes de l'après-midi de 13h30 à 15h30. Le vendredi après-midi, il n'y a pas de consultations afin de permettre à l'équipe de la pharmacie de clôturer la semaine et de faire le nettoyage des isolateurs, i.e. $B_{10}=0$. Pour éviter les débordements à la fin de la journée, les sessions de chimiothérapie qui nécessitent plus de 4 heures sont planifiées sur les périodes du matin, i.e. $x_{it} = 0, \forall i \in P / d_i \geq L_t = 4h, t \in PM$. Ainsi, le besoin en lits des sessions de chimiothérapie planifiées en une après-midi est limité à $Q_t = 18 \times L_t = 72h$.

Les consultations s'effectuent dans 3 box de consultation le matin et 2 dans l'après-midi. L'interne de l'HDJ dispose d'un box dédié matin et après-midi. En conséquence, les 10 oncologues partagent les 14 créneaux de consultation disponibles sur la semaine : 10 créneaux le matin et 4 créneaux l'après-midi. La condition suffisante du Théorème 2 se trouve satisfaite et la faisabilité du problème du planning médical est ainsi assurée.

Une consultation dure environ 15 à 30 minutes en fonction de la compétence du médecin. Nous supposons que le médecin peut faire jusqu'à 14 consultations le matin et 8 dans l'après-midi, i.e. $N_t = N'_t = 14$, pour toute période t du matin et $N_t = N'_t = 8$, pour toute période t de l'après-midi à l'exception du vendredi après-midi où $N_t = N'_t = 0$ pour toute période t du vendredi après-midi.

L'horizon de planification est discrétisé en unité élémentaire de temps $\Delta = 15$ minutes. Le facteur M de pénalité dans le critère (2.1) est choisi suffisamment grand avec $M = 1000$ afin de limiter, le plus possible, le recours à la capacité supplémentaire de consultation des oncologues.

Les résultats numériques présentés dans cette section concernent les données collectées sur les deux premiers trimestres de 2008. Un horizon de planification $W = 12$ semaines est considéré. L'HDJ a délivré 2178 séances de chimiothérapie pour 750 patients dans le premier trimestre et 2084 séances de chimiothérapie pour 709 patients au cours du deuxième trimestre. Malheureusement, la collecte des données s'est avérée difficile. Les temps d'injection d_i pour environ 5% des patients sont absents et sont générés par tirage aléatoire uniforme parmi les temps injections connus. Cinq différentes instances sont générées pour chaque trimestre et sont désignées comme suit : i_0, i_1, i_2, i_3 , et i_4 pour les instances du trimestre i .

3.5.2 Comparaison des stratégies du planning médical

Cette sous-section compare trois stratégies du planning médical: la stratégie actuelle, la stratégie *MIP* et l'approche à 3-phases basées sur la recherche locale. La stratégie actuelle représente le planning médical et la planification des patients telle qu'elle est pratiquée à l'hôpital de jour durant le premier et deuxième trimestre 2008. Cette planification est issue des données réelles collectées de la base des données de l'HDJ. La valeur du critère pour chaque instance du problème est facilement déduite des paramètres de l'instance et du modèle *MIP*. Notons que la stratégie actuelle place chaque nouveau patient suivant le planning de travail de son oncologue référent et ce au premier créneau disponible dans la première semaine de son traitement. L'inefficacité de cette stratégie vient du fait qu'elle définit le planning médical et affecte les patients sans prendre en compte de l'impact sur les besoins en lits des patients.

La stratégie *MIP* consiste en la résolution directe du modèle de programmation linéaire en nombres mixtes (*MIP*) avec un algorithme de Branch and Bound (Procédure par séparation et évaluation) et en

utilisant un moteur commercial d'optimisation ILOG CPLEX Concert 11 et C++. Nous avons limité le temps de résolution de modèle MIP à 10 heures pour être sûr de pouvoir obtenir des solutions admissibles avec une qualité acceptable. L'important temps de résolution de ce problème est dû au fait que c'est un problème NP-complet. Une autre complexité vient de la forte symétrie du problème. En effet, les patients qui ont le même protocole de chimiothérapie, le même oncologue référent et qui commencent leurs traitements dans la même semaine sont complètement interchangeables.

L'approche à 3-étapes est implémentée en C++ et utilise le solveur ILOG CPLEX pour la résolution des différents problèmes d'optimisation incluant $MIP(y)$, $LBMIP(y)$, MIP^{AM} , MIP^{PM} , ainsi que la vérification de l'existence de solution de la relaxation linéaire du problème défini par le système d'équations (3.2) - (3.11) et (3.17).

A. Apport de l'optimisation du planning médical

En premier lieu, nous comparons l'équilibrage des besoins en lits entre la stratégie actuelle et la stratégie MIP afin de démontrer l'utilité du recours à l'optimisation. La Figure 3.3 donne une présentation graphique des besoins journaliers de lits des deux stratégies pour une instance du problème issue des données du premier trimestre de l'année 2008 (instance 1_4 dans le Tableau 3.3).

B. Performances de différentes stratégies de planning médical

La stratégie actuelle engendre d'énormes fluctuations des besoins en lits comme en témoigne la fin du trimestre. Le pic de charge des besoins en lits dépasse 140 heures alors que certains jours le besoin est inférieure à 40 heures. Ajoutez à cela le fait que les besoins journaliers des lits frôlent souvent avec la capacité maximale de 160 heures. Ceci est la cause principale des crises des lits observées sur le terrain. Les jours d'un important besoin en lits représente un vrai défi pour l'HDJ : (i) un stress important du personnel de l'HDJ qui doit répondre à la demande avec des ressources limitées, ce qui augmente les risques d'erreurs, (ii) des patients mécontents puisque les besoins élevés en lits impliquent des temps d'attente plus long pour avoir un lit, et (iii) une lourde charge de travail pour la pharmacie qui prépare les chimio. A l'inverse, les jours avec un faible besoin des lits, le temps du personnel et les lits sont sous utilisés ce qui représente du temps de soin perdu pour les patients et un manque à gagner pour l'hôpital.

Comparée à la stratégie actuelle, la stratégie MIP est capable de mieux équilibrer les besoins des lits. De plus, les consultations supplémentaires sont utilisées dans la stratégie actuelle alors qu'elles ne sont pas utilisées dans la stratégie MIP comme présenté dans le Tableau 3.3 colonne « extra ». Malheureusement, avec 10 heures de calcul pour avoir un planning acceptable, c'est trop lent pour que cette méthode puisse être implémentée dans un logiciel pour une utilisation sur le terrain.

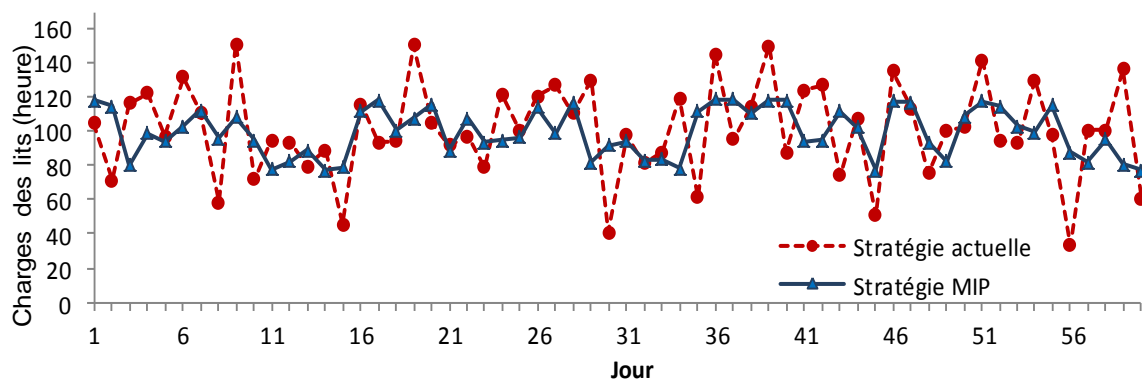


Figure 3.3 : Besoins en lits de la stratégie actuelle et de la stratégie MIP.

B. Performances de différentes stratégies de planning médical

Le Tableau 3.3 compare les performances des différentes stratégies du planning médical : la stratégie actuelle, la stratégie MIP et l'approche à 3-étapes. Nous comparons l'équilibrage des besoins en lits, le dépassement de la capacité de consultation et la valeur du critère (3.1). La première colonne *Instance* indique l'instance du problème et l'instance 1_*i* (resp. 2_*i*) correspond à une instance du premier (resp. deuxième) trimestre 2008. Les colonnes *Min* et *Max* représentent le minimum et le maximum du besoin journalier en lits (en heures) sur l'horizon de planification, i.e. sur l'ensemble des jours d'un trimestre ($W = 12$ semaines). La colonne *Extra* donne la capacité de consultation supplémentaire utilisée. La colonne *CPU* donne le temps de calcul (en secondes). Comme le modèle *MIP* est formulé avec une unité de temps élémentaire $\Delta = 15$ minutes, on divise la valeur du critère (3.1) par 4 afin d'exprimer la charge des lits en heures au lieu de Δ . Par conséquent, la colonne *Obj* donne la valeur du critère (3.1) de chaque stratégie divisée par quatre.

A partir du Tableau 3.3, l'approche à 3-étape donne toujours la meilleure valeur du critère (3.1) avec un temps de calcul raisonnable de l'ordre de 10 minutes sans aucun dépassement de la capacité de consultation. Par rapport à la stratégie actuelle, la stratégie *MIP* arrive à mieux équilibrer les besoins journaliers en lits avec moins de dépassement de la capacité de consultation des oncologues et donc une plus petite valeur du critère. Le point faible de la stratégie MIP réside dans son temps de calcul trop long.

Outre la réduction des besoins en capacité de consultation supplémentaire, intéressons-nous aux pics des besoins journaliers en lits, c.-à-d. la colonne *Max*. Pour les 10 instances, l'approche à 3-étapes réduit les pics de besoins journaliers en lits de 20h à 45h avec une moyenne de 30h sur les 10 instances. La stratégie MIP réduit les pics des besoins journaliers en lits de 19h à 46h avec une moyenne de 30,5h. Ce gain obtenu doit être comparé avec la capacité journalière théorique de 162h pour 18 lits avec un temps d'usage maximal de 9h par lit et par jour.

L'équilibrage des besoins en lits permet ainsi à l'hôpital d'éviter les crises des lits et de lisser la charge de travail de son personnel. Il permet aussi d'accepter plus de patients.

Notons que la stratégie *MIP* produit parfois des solutions avec un besoin journalier maximal en lits plus bas que celui produit par la stratégie à 3-étapes. Cependant, une analyse détaillée des besoins en lits sur tout l'horizon d'optimisation montre que l'approche à 3-étapes équilibre mieux les besoins en lits sur les différentes semaines et donc produit une meilleure valeur du critère.

Tableau 3.3: Comparaison des performances des trois méthodes

Instance	Planification actuelle				Stratégie MIP					Stratégie à 3-étapes				
	Min	Max	Obj	Extra	Min	Max	Obj	Extra	CPU	Min	Max	Obj	Extra	CPU
1_0	38,5	162	835	1	67	130	260	0	10h	74,5	130	113,7	0	425
1_1	32,5	159	801	1	67,7	129	249,5	0	10h	78,5	130,7	226,2	0	183
1_2	32,5	167	869	1	63	148,7	368,2	0	10h	67	141,5	132	0	357
1_3	31,25	155	791	1	63,5	127,7	240	0	10h	68,2	129,5	169,2	0	241
1_4	33,8	152	1225	2	70,2	122	238	0	10h	71,5	119,2	100,7	0	532
2_0	41,75	146	698	0	65	107,5	140	0	10h	75,5	108	107,7	0	191
2_1	42,25	151	726	0	71,5	105	92,5	0	10h	61,5	106	94,5	0	297
2_2	43,25	142	719	0	63,5	122,2	382,2	0	10h	75,5	122	144	0	271
2_3	48,75	152	693	0	46	114,5	311,2	0	10h	70	119,5	176,2	0	568
2_4	42,25	138,5	696	0	62	112,5	191,5	0	10h	64	115,5	109	0	457

C. Comparaison du planning actuel et du planning optimisé

Considérons maintenant le planning médical de l'instance 1-4 du premier trimestre 2008. Il y a trois box de consultation pour le matin notés *AM1* à *AM3* et deux box de consultation pour l'après midi notés *PM1* et *PM2*. Le Tableau 3.4 donne le planning médical actuellement utilisé à l'HDJ avec l'*ID* de l'oncologue affecté à chaque créneau de consultation. Dans ce planning médical (emploi du temps des oncologues), certains box de consultation sont parfois partagés entre plusieurs médecins pour le même créneau. Une telle organisation entraîne des conflits entre les oncologues. Souvent, le premier oncologue, qui commence ses consultations sur un créneau donné, ne peut pas toutes les terminer à temps, ce qui oblige l'oncologue suivant et ses patients à attendre que le box de consultation soit disponible. Comme exemple, les oncologues 1 et 7 partagent le box de consultation le Mercredi matin (*AM2* sur le Tableau 3.4).

Le

Tableau 3.5 donne le nombre moyen de patients consultés par chaque oncologue et chaque jour de la semaine, y compris ceux vus par le médecin interne. Les consultations au sein du planning médical sont mises en évidence. A cause de l'absence d'une stratégie de planification efficace des médecins et de la faiblesse de la stratégie d'affectation des patients, la capacité de consultation des oncologues est souvent dépassée et les oncologues sont obligés à consulter en dehors de leur plage de travail prévues pour répondre à la demande.

Tableau 3.4: Le planning médical initial de l'HDJ

Box	Lun	Mar	Mer	Jeu	Ven
AM1	0	4	3	4	2
AM2	1	1	1 / 7	3	0
AM3	8	5	interne	9	interne
PM1	2 / 9	6 / interne	8	7	
PM2	3	5	interne	interne	

Tableau 3.5: Nombre moyen des patients consultés en HDJ

Oncologue	Lun	Mar	Mer	Jeu	Ven
0	16.8	2.5	1.4	2.1	17.3
1	11.9	9.1	10.7	3.2	7.5
2	3.5	0.1	0.5	0.2	9
3	6.2	0.1	14.3	11.5	1.3
4	0.9	17.8	0.5	18.8	0.6
5	0	10.5	0.7	0.6	0
6	0	1	0.2	0	0
7	0	0.3	4.3	6.5	0.3
8	7.9	0.5	5.7	0.4	0
9	0.4	0.4	0	2.6	0
Patient #/jour	47.6	42.3	38.3	45.9	36
Charge totale des lits (heure)	111.36	108.42	101.41	130.4	100.6

Le Tableau 3.6 et le

Tableau 3.7 donnent le planning médical et l'affectation des patients générés par l'approche en 3-étapes pour l'instance 1_4 du premier trimestre 2008. Le Tableau 3.6 donne l'affectation des créneaux et des box de consultations aux oncologues. Dans cette affectation, le problème de conflit concernant les box est résolu en interdisant le partage d'un box entre deux oncologues et sans avoir besoin d'ouvrir de nouveaux box de consultation. Ceci renforce encore l'intérêt de l'optimisation.

Une idée reçue à l'HDJ est que la charge des lits dépend directement du nombre de patients à traiter par jour. Nos résultats contredisent cette idée reçue. Les deux derniers lignes du

Tableau 3.7 montrent que la charge des lits n'est pas proportionnelle au nombre de patients. En effet, pour cette instance, la charge journalière des lits est bien équilibrée sur la semaine alors que le Lundi et le Mardi ont beaucoup plus de patients que le Vendredi pour une charge des lits équivalente. Comme il n'y a pas de consultation le Vendredi après-midi, les patients planifiés pour le matin ont des durées d'injection longues ce qui conduit à une charge de lits élevée.

Tableau 3.6 : Planning médical généré par l'approche en 3-étapes

Box	Lun	Mar	Mer	Jeu	Ven
AM1	0	2	1	3	0
AM2	8	4	7	1	5
AM3	interne	interne	interne	interne	interne
PM1	4	3	6	9	
PM2	interne	interne	interne	interne	

Tableau 3.7: Le nombre de consultations et le besoin en lits de l'approche 3-étapes

Oncologues	Lun	Mar	Mer	Jeu	Ven
0	14				13.2
1			14	14	
2		12.82			
3		8.42		14	
4	8.42	14			
5					10.5
6			1		
7			11.5		
8	13.42				
9				3.2	
Interne	12.7	12.92	12.2	10.6	9.2
#Patient /jour	48.54	48.16	38.7	41.8	32.9
Charge totale des lits (heure)	109.79	110.5	109.77	111.96	110.17

Comparons maintenant le planning médical actuel et le planning médical généré par l'approche en 3-étapes. Nous observons trois différences majeures. (i) Le partage de box de consultation entre deux oncologues sur le même créneau est autorisé dans le planning médical actuel et interdit dans le planning médical de l'approche en 3-étapes. (ii) L'interne n'est pas toujours utilisé dans le planning médical actuel alors qu'il est toujours utilisé dans l'approche en 3-étapes. (iii) Les consultations en dehors du planning sont autorisées dans le planning médical actuel et elles sont interdites dans le planning de l'approche en 3-étapes. Bien évidemment, certaines consultations en dehors du planning médical sont dues à des raisons médicales qui ne sont pas considérées dans l'approche en 3-étapes.

3.5.3 Etude de sensibilité de l'approche en 3-étapes

Nous effectuons maintenant une analyse de sensibilité de l'approche en trois étapes en variant le nombre de patients à traiter et évaluons les performances de l'approche. Les instances utilisées sont générées de manière aléatoire. De ce fait, le planning actuel n'est pas disponible. Nous comparons dans ces tests uniquement les résultats obtenus par la stratégie *MIP* et l'approche en 3-étapes.

Les instances du problème sont générées comme suit : le nombre des oncologues, le nombre des box de consultations ouverts, la capacité de consultation des oncologues et l'horizon de planification W restent les mêmes. Toutefois, l'ensemble de patients à considérer est différent et est généré aléatoirement. Tout d'abord, nous générons pour chaque semaine de l'horizon de planification, le nombre de nouveaux patients à venir suivant une loi de distribution de poisson de moyenne λ , i.e. le nombre moyen de nouveaux patients par semaine. Pour chaque nouveau patient entrant dans le système, son protocole de soins et son oncologue référent sont générés à partir d'une population d'échantillonnage de plus de 2000 patients issus de la base de données de l'ICL. Plus précisément, un patient est tiré aléatoirement dans la population d'échantillonnage et nous supposons que le nouveau patient suit exactement le même protocole de traitement avec le même oncologue référent. Cette procédure d'échantillonnage permet de préserver les proportions de patients par pathologie et le nombre de patients par médecin, tout en incluant les incertitudes.

Nous avons considéré six valeurs du nombre moyen des nouveaux patients par semaine avec $\lambda = \{19 ; 21 ; 22 ; 23 ; 24 ; 25\}$. Ensuite, nous avons généré 100 instances pour chaque valeur du taux d'arrivée λ pour avoir 600 instances du problème en totale.

Le Tableau 3.8 compare les performances de la stratégie *MIP* et de l'approche en 3-étapes pour les 600 instances générées. La colonne λ donne le nombre moyen de nouveaux patients par semaine (taux d'arrivée). La colonne # donne le nombre moyen de patients pour les 100 instances avec le même taux d'arrivée. Les colonnes *Min* et *Max* représentent les moyennes des besoins journaliers minimaux et maximaux en lits (en heures) des 100 instances. La colonne *Extra* donne la moyenne des besoins supplémentaires en capacité de consultation. La colonne *Obj* donne la valeur moyenne du critère. La colonne *CPU* représente le temps de calcul en secondes. Le temps de calcul de la stratégie *MIP* est limité à 10 heures et n'est donc pas présenté dans le Tableau 3.8.

La comparaison des colonnes *Obj* du Tableau 3.8 montre que l'approche en 3-étapes produit les meilleures valeurs de la fonction-objectif dans un temps de calcul très court par rapport aux 10 heures de la stratégie *MIP*. D'autre part, l'approche en 3-étapes équilibre mieux la charge des lits et utilise moins de dépassement sur la capacité de consultation.

Tableau 3.8 : Les stratégies MIP et 3-étapes avec différents taux d'arrivée

Patient		Stratégie MIP				Approche 3-étapes				
λ	#	Min	Max	Obj	Extra	Min	Max	Obj	Extra	CPU
19	713	38	104,5	80	0	68,8	101,9	62,6	0	491
21	740	40	107,8	242,5	0	71,3	105,6	108,3	0	532
22	756	40,8	107,3	227,8	0,2	72,9	105,5	106,2	0	612
23	773	55	125,8	462,5	0,7	75,6	108	234,1	0,2	711
24	780	58,8	135,8	731,8	0,6	78,1	109,2	178,6	0,4	800
25	792	67,5	140	725	0,9	76,1	107,5	210,9	0,5	830

3.6 Conclusion

Dans ce chapitre nous avons étudié le problème du planning médical d'un hôpital de jour en cancérologie dans le but d'équilibrer au mieux les besoins journaliers en lits. Nous avons proposé une formulation originale sous forme d'un modèle de programmation linéaire en nombres mixtes (MIP). Le modèle MIP prend en compte les principales caractéristiques des traitements en oncologie par chimiothérapie telles que les protocoles de soins et la relation patient-oncologue. Les résultats numériques obtenus avec des données recueillies sur le terrain, démontrent la capacité de l'approche en 3-étapes à bien équilibrer les besoins journaliers en lits. Pour les 10 instances des problèmes issus des données de l'hôpital, nous avons été en mesure de réduire d'environ 20h à 45h les pics des besoins journaliers en lits tandis que la capacité théorique de l'HDJ est de 162h.

Plusieurs pistes de recherche future peuvent être exploitées. D'abord, le modèle du planning médical proposé dans ce chapitre ne prend pas en compte les disponibilités et les préférences des médecins. Leur prise en compte est une recherche intéressante sachant que la modification du planning médical de l'hôpital de jour aura un impact important sur les autres fonctions des médecins comme la consultation et leurs activités en unités d'hospitalisation. Une autre extension du modèle est la possibilité d'intégrer la planification des arrivées des patients afin de déterminer la semaine pour démarrer leur traitement. La troisième piste est le développement des méthodes encore plus performantes comme la relaxation lagrangienne ou la génération de colonnes. Notre première tentative s'est heurtée à la complexité des problèmes relaxés et des problèmes de pricing. Comme nous avons remarqué, le modèle proposé dans ce chapitre repose sur l'hypothèse H3.5 qui optimise le planning médical autour d'un historique des arrivées des patients en relaxant la contrainte de non anticipation pour l'affectation des nouveaux patients. Il est important de mener une recherche théorique pour élaborer un modèle rigoureux sans violer cette contrainte, et fondé sur les lois statistiques des flux de patients.

4 Planification de chimiothérapies ambulatoires

Ce chapitre aborde le problème de la planification des nouveaux patients venant pour la première fois à l'hôpital de jour afin de déterminer leur jour de chimiothérapie. Cette planification doit respecter la relation du médecin référent, des capacités de consultation et équilibrer au mieux les besoins en lits. Compte tenu des cycles de traitements des patients, la difficulté majeure de cette planification est l'anticipation de la planification sur les besoins en ressources dans le futur. Dans ce chapitre, nous décrivons le problème de la planification des chimiothérapies ambulatoire, nous présentons ensuite trois stratégies de planification et décrivons un algorithme de simulation pour évaluer les stratégies de planification. Les stratégies de planification proposées exploitent les informations contenues dans les protocoles de soins des patients et utilisent l'optimisation Monte Carlo pour mieux prévoir les besoins en ressources dans les semaines à venir pour les patients connus ou encore inconnus. Une simulation sur un long horizon d'un an, montre l'efficacité de nos stratégies de planification en termes d'équilibrage des besoins en lits et de l'utilisation de consultations supplémentaires.

(Sadki, Xie, and Chauvin, 2010b)

4.1 Introduction

Dans le chapitre précédent, nous avons étudié le problème du planning médical afin de planifier des créneaux de travail de chaque oncologue. Les méthodes que nous avons présentées pour le résoudre se basent sur un historique pour reconstruire le planning médical. Le résultat direct est l'obtention d'un planning optimal par rapport aux données du passé. Néanmoins, les patients déjà dans le système et qui continuent leur traitements dans le futur sont pris en charge et planifiés de façon optimale par rapport à l'historique et par rapport au planning médical.

Le problème qui se dégage à présent et qui est abordé dans ce chapitre est la planification des nouveaux patients venant pour la première fois à l'hôpital de jour afin de déterminer leur jour de chimiothérapie. Cette planification doit respecter la relation du médecin référent, des capacités de consultation et équilibrer au mieux les besoins en lits. Compte tenu des cycles de traitements des patients, la

difficulté majeure de cette planification est l'anticipation de la planification sur les besoins en ressources dans le futur.

Cette recherche est liée à la littérature de la planification des rendez-vous des patients ambulatoires. Avec l'augmentation continue de la demande de soins et avec le rapprochement continu du mode de fonctionnement des établissements publics et privés de santé, une concurrence farouche pour attirer les patients (clients) a vu le jour. Ainsi, les acteurs de la santé sont en course pour l'amélioration de la qualité de leur service et de la qualité de vie des patients avec des budgets limités. La maîtrise des flux des patients, dans le secteur de la santé, est devenue un enjeu important.

Beaucoup de travaux ont traité différents problèmes liés au management des hôpitaux de jour. (Mazier and Xie, 2009) propose une méthode pour l'ordonnancement des créneaux de travail des oncologues d'un hôpital de jour en cancer. Dans (Santibanez et al., 2009) les auteurs ont utilisé la simulation pour analyser l'impact de l'ordonnancement et de l'affectation des ressources sur le temps d'attente des patients, le temps d'ouverture de l'unité et l'utilisation des ressources dans une unité ambulatoire spécialisée dans le traitement du cancer. Dans (Cayirli and Veral, 2009) les auteurs présentent un riche état de l'art des recherches autour du problème de planification des rendez-vous dans les services ambulatoires. Également dans (Cayirli et al. 2006), les auteurs ont combiné la simulation avec des schémas de classification des patients (new/return patient) pour analyser l'effet des stratégies de séquençage des patients au moment de prise de rendez-vous pour un hôpital jour.

La suite du chapitre est organisée comme suit. Nous décrivons le problème de la planification des chimiothérapies ambulatoire en Section 4.2. Nous présentons ensuite trois stratégies de planification dans 4.3 et présentons un algorithme de simulation dans la section 4.4 afin d'évaluer les stratégies de planification. La section 4.5 présente les résultats numériques pour comparer les stratégies de planification des patients.

4.2 Description du problème

Le patient atteint de cancer est connu dans le système pour la première fois après sa consultation d'annonce. Cette consultation qui amorce le processus de prise en charge du patient -résumé dans la Figure 4.1- regroupe une équipe médicale pluridisciplinaire qui définit la pathologie du patient ainsi que son protocole de soin et son oncologue référent.

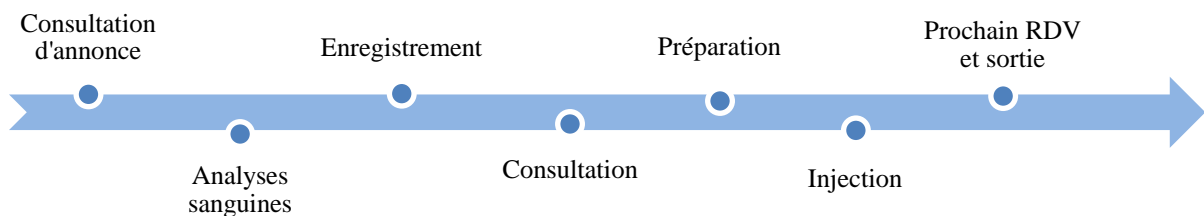


Figure 4.1 : Processus de la première présence d'un patient dans l'HDJ

Le problème de ce chapitre peut être énoncé de manière informelle comme suit. Nous supposons que le planning médical Y est donné, i.e. les créneaux de consultation des oncologues sont connus. Le problème de l'affectation de chimiothérapies ambulatoires se pose au début de chaque semaine. A ce moment, nous connaissons les patients existants dont le traitement se poursuit et un ensemble de nou-

veaux patients dont le protocole chimio thérapeutique commence dans la semaine. Le problème consiste à déterminer le jour de chimiothérapie de chaque patient.

Plus précisément, un planning médical Y donné est appliqué sur un horizon de H semaines (six mois ou un an). Au début de la première semaine, nous connaissons :

P^0 : l'ensemble des patients existants dont le traitement se poursuit.

Nous connaissons pour chaque patient existant p dans P^0 son protocole de soins (a_{pt}), sa durée d'injection d_p , son médecin référent, et son créneau de chimiothérapie (x_{pt} ou pour simplification de notation). Pour la simplification de notation, nous désignons par $X(p)$ la planification du patient p et $X(P^0)$ la planification de l'ensemble des patients existants.

Au début de chaque semaine w , nous connaissons :

P^w : l'ensemble des nouveaux patients commençant leur traitement en semaine w .

Pour ces patients, nous connaissons au début de la semaine w leur protocole de soins, leur durée d'injection et leur médecin référent. Cependant, l'arrivée des patients dans le temps est un processus stochastique que nous aborderons dans la section 4.4.

Il faut ainsi déterminer au début de la semaine w le créneau de chimiothérapie pour chaque nouveau patient, i.e. déterminer :

$X(P^w)$: le planning des créneaux de chimiothérapies des patients commençant leur traitement en semaine w .

L'objectif est de minimiser les consultations supplémentaires et équilibrer au mieux les besoins en lits sur tout horizon, i.e.

$$\text{SP-AFF : Minimiser } E \left[\sum_{w=1}^H \left(\bar{C}_w(R^w, X(R^w)) - \underline{C}_w(R^w, X(R^w)) + E_w(R^w, X(R^w)) \right) \right]$$

où $R^w = P^0 \cup P^1 \cup \dots \cup P^w$ désigne l'ensemble des patients connus au début de la semaine w , \bar{C}_w , \underline{C}_w et E_w le besoin en lits journalier maximal, le besoin en lits journalier minimal et le nombre total de consultations supplémentaires de la semaine w .

Comme dans le modèle MIP du planning médical du chapitre 3, le modèle SP-AFF est soumis aux contraintes suivantes : capacité de consultations, contraintes du médecin référent, chimiothérapie longue le matin seulement, le besoin maximal en lits des chimiothérapies de l'après-midi. Les consultations des internes (z_{jtw}) sont déterminées semaine par semaine de manière à minimiser pour chaque semaine :

$$\bar{C}_w(R^w, X(R^w)) - \underline{C}_w(R^w, X(R^w)) + E_w(R^w, X(R^w))$$

Contrairement au modèle MIP dans lequel l'ensemble des décisions sont prises une seule fois avec la connaissance de toutes les données, les décisions sont prises au fur et à mesure des arrivées des patients. La planification $X(P^w)$ de la semaine w est déterminée avec la connaissance des patients existants $P^0 \cup P^1 \cup \dots \cup P^{w-1}$ ainsi que leur planning mais sans connaître les patients futurs $P^{w+1} \cup \dots \cup P^H$. Ceci est la contrainte de non anticipation des processus de décision dynamique.

Une autre caractéristique du problème SP-AFF est la nécessité d'anticiper les incertitudes des soins futurs. Comme un protocole de soins s'étale sur plusieurs semaines, la planification $X(P^w)$ de la

semaine w impactera sur les besoins en ressources (consultations et lits) des semaines suivantes. Par conséquent, une planification $X(P^w)$ minimisant les coûts immédiats de la semaine w , i.e.

$$\bar{C}_w(R^w, X(R^w)) - \underline{C}_w(R^w, X(R^w)) + E_w(R^w, X(R^w))$$

et sans prendre en compte ses impacts sur les planifications futures est une stratégie myopique et donc non optimale.

4.3 Stratégies d'affectation des nouveaux patients

La résolution exacte du problème SP-AFF de la planification des chimiothérapies s'avère d'une complexité formidable et constitue une piste de recherche future intéressante. Dans ce chapitre, nous développons des stratégies d'affectation en nous inspirant du modèle MIP du planning médical. Pour cela, nous présentons d'abord un modèle de base pour l'affectation des nouveaux patients au début de chaque semaine. Ce modèle est ensuite utilisé pour définir trois stratégies d'affectations.

4.3.1 Modèle de base pour l'affectation des nouveaux patients

Le planning des périodes de travail de chaque oncologue, étant connu à ce niveau, nous essayons de construire un planning d'affectation pour les nouveaux patients de chaque semaine. Ce problème est à résoudre au début de chaque semaine. Les patients qui existent dans le système disposent déjà d'un créneau pour leur traitement suivant. Les nouveaux patients constituent l'ensemble de patient à affecter. Le problème consiste à déterminer le créneau de chimiothérapie pour chaque nouveau patient tout en lissant au mieux les besoins journaliers en lits et en minimisant les consultations supplémentaires.

Le modèle de base défini dans cette sous-section est similaire au modèle MIP du planning médical avec deux ensembles de patients : les patients existants dont le créneau de chimio est connu et les nouveaux patients dont le créneau de chimio reste à planifier. L'objectif est d'équilibrer au mieux les besoins journaliers en lits et de minimiser les consultations supplémentaires sur un horizon de planification de W semaines.

Le modèle de base que nous notons *MIP1* et que nous utilisons pour concevoir les différentes stratégies d'affectation des patients en faisant varier l'horizon de planification W et l'ensemble des nouveaux patients à considérer.

a) Notations du modèle de base

Tableau 4.1. Notations du problème

Notation	Description
$a_{iw} \in \{0,1\}$	Egale à 1 si et seulement si le patient i requière une session de chimiothérapie à la semaine w . Il représente le protocole de soin.
W	Horizon de planification (nombre de semaines)
P^N	Ensemble des nouveaux patient
P^O	Ensemble des patients déjà dans le système

$P = P^N \cup P^O$	Ensemble des patients
J	Ensemble des oncologues
T	Ensemble des périodes de la semaine
AM	Périodes du matin
PM	Périodes de l'après-midi
i	Indice des patients
t	Indice des périodes
w	Indice des semaines
j	Indice des oncologues
P_j	Ensemble des patients de l'oncologue j
d_i	Durée d'injection du patient i
Q_t	Capacité des lits disponible en période t de l'après-midi
$N_t (N'_t)$	Nombre maximal de patients qu'un oncologue (interne) peut consulter en période t
$Y_{jt} \in \{0,1\}$	Indique si l'oncologue j consulte en période t
M	Coût d'une consultation au-delà de la capacité des oncologues
\bar{C} / \underline{C}	Le plus grand et le plus petit besoin quotidien en capacité des lits

b) Variables de décisions :

Les principales décisions de ce problème sont les affectations des patients, que nous modélisons par des variables binaires x_{it} , avec $x_{it}=1$ si le patient i vient pour recevoir des soins à la période t et $x_{it}=0$ sinon. Par convention, les variables x_{it} des patients déjà dans le système sont connues. Afin de respecter le protocole de chimiothérapie, le patient doit revenir à l'hôpital de jour chaque semaine dans laquelle une séance de chimiothérapie est nécessaire c.-à-d. $a_{iw}=1$.

Le nombre de patient délégués par l'oncologue j dans la semaine w en période t à l'interne de l'hôpital de jour.

$$z_{jw}$$

Le nombre de patients consultés au-delà de la capacité de consultation conventionnelle de l'oncologue j sur la semaine w à la période t .

$$e_{jw}$$

La fonction-objectif formulée par l'équation (4.1) vise à mieux lisser les besoins en lits de chaque semaine et à réduire la violation de la capacité de consultation des oncologues et de l'interne.

$$\text{MIP1 : } \min \sum_w (\bar{C}_w - \underline{C}_w) + M \sum_j \sum_w \sum_t e_{jw} \quad (4.1)$$

La famille de contraintes de l'équation (4.2) permet de s'assurer que chaque nouveau patient est affecté à une et à une seule période t .

$$\sum_{t \in T} x_{it} = 1 \quad \forall i \in P^N \quad (4.2)$$

Pour assurer un bon suivi des patients, il faut s'assurer que ces derniers viennent durant une période sur laquelle leur oncologue référent est en consultation. L'interne est supposé venir en support aux oncologues titulaires et peut consulter tous les patients mais en présence de leur oncologue. Cela se traduit par les deux contraintes (4.3) et (4.4).

$$\sum_{i \in P_j} a_{iw} \cdot x_{it} \leq N_t \cdot Y_{jt} + e_{jwt} + z_{jwt} \quad \forall j \in J, w \in W, t \in T \quad (4.3)$$

$$z_{jwt} + e_{jwt} \leq |P_j| \cdot Y_{jt} \quad \forall j \in J, w \in W, \forall t \in T$$

La contrainte (4.5) ci-dessous, permet d'éviter qu'on délègue à l'interne plus de patients que le nombre réglementaire autorisé par période à un oncologue non titulaire. En pratique, l'interne a la même capacité de consultation qu'un oncologue titulaire.

$$\sum_{j \in J} z_{jwt} \leq N'_t \quad \forall w \in W, \forall t \in T \quad (4.5)$$

La contrainte (4.6) permet d'éviter qu'un patient avec un temps d'injection trop long se retrouve affecté à une période de l'après-midi. La contrainte (4.7) garanti que la capacité maximale des lits dans chaque période de l'après-midi est respectée.

$$x_{it} = 0 \quad \forall i \in P^N / d_i \geq L_t, t \in PM \quad (4.6)$$

$$\sum_{i \in P} a_{iw} \cdot d_i \cdot x_{it} \leq Q_t \quad \forall w \in W, \forall t \in PM \quad (4.7)$$

Le plus grand et le plus petit besoin quotidien en capacité des lits de chaque semaine w de l'horizon de planification sont calculés respectivement par les équations (4.8) et (4.9).

$$\sum_{i \in P} a_{iw} \cdot d_i \cdot (x_{it} + x_{it+1}) \leq \bar{C}_w \quad \forall w \in W, \forall t \in AM \quad (4.8)$$

$$\sum_{i \in P} a_{iw} \cdot d_i \cdot (x_{it} + x_{it+1}) \geq \underline{C}_w \quad \forall w \in W, \forall t \in AM$$

Enfin, les contraintes exprimées par l'équation (4.10) introduisent l'intégrité et la non négativité des variables de décision.

$$x_{it} \in \{0,1\} \forall i \in P^N, \quad e_{jwt}, z_{jwt} \geq 0 \quad (4.10)$$

4.3.2 Stratégies d'affectation des patients

Le modèle $MIP1(P^N, W)$ précédent est utilisé pour affecter les nouveaux patients aux périodes suivant trois stratégies d'affectation selon l'ensemble P^N des nouveaux patients et le nombre W de se-

maines futures à prendre en compte. Il est bien évident que l'ensemble des patients existants P^0 est l'ensemble des patients déjà dans le système au début de chaque semaine w , i.e.

$$P^0 = P^0 \cup P^1 \cup \dots \cup P^{w-1}$$

Les différentes stratégies sont les suivantes :

Stratégie 1 : dans cette stratégie le modèle *MIP1* est utilisé pour affecter les patients sur un horizon d'une seule semaine w avec seulement les patients à planifier. Autrement dit, au début de chaque semaine w , le modèle *MIP1*(P^N , W) avec $P^N = P^w$ et $W = 1$ est utilisé pour planifier les créneaux de chimio des nouveaux patients P^w de la semaine. Cette stratégie est donc myopique car elle ne prend pas en compte l'impact de l'affectation de ces patients sur les besoins en ressources dans les semaines à venir dans lesquelles ces patients nécessitent des séances de chimiothérapie et donc des consultations et des lits. Voir Figure 4.2 (S1).

Stratégie 2 : le modèle *MIP1* est utilisé pour l'affectation des patients avec un horizon $W > 1$ et avec P^N correspondant à l'ensemble des nouveaux patients qui démarrent leur chimiothérapie dans la semaine. Plus précisément, au début de chaque semaine w , le modèle *MIP1*(P^N , W) avec $P^N = P^w$ et $W > 1$ est utilisé pour planifier les créneaux de chimio des patients arrivant cette semaine. Dans cette stratégie, les patients sont affectés avec prise en compte de leurs besoins en ressources dans les semaines à venir, mais cette stratégie ne prend pas en compte le partage des ressources par les patients arrivant ultérieurement, voir Figure 4.2(S2).

Stratégie 3 : dans cette stratégie le modèle *MIP1* est utilisé pour l'affectation des patients avec un horizon $W > 1$ semaine et avec l'ensemble P^N incluant les nouveaux patients de la semaine prochaine, mais aussi de nouveaux patients générés de façon aléatoire pour les semaines à venir de l'horizon, voir Figure 4.2(S3). Plus précisément, au début de chaque semaine w , le modèle *MIP1*(P^N , W) avec $W > 1$ et $P^N = P^w \cup S^f$ où S^f est un ensemble des patients fictifs est utilisé pour planifier les créneaux de chimio des nouveaux patients P^w de la semaine.

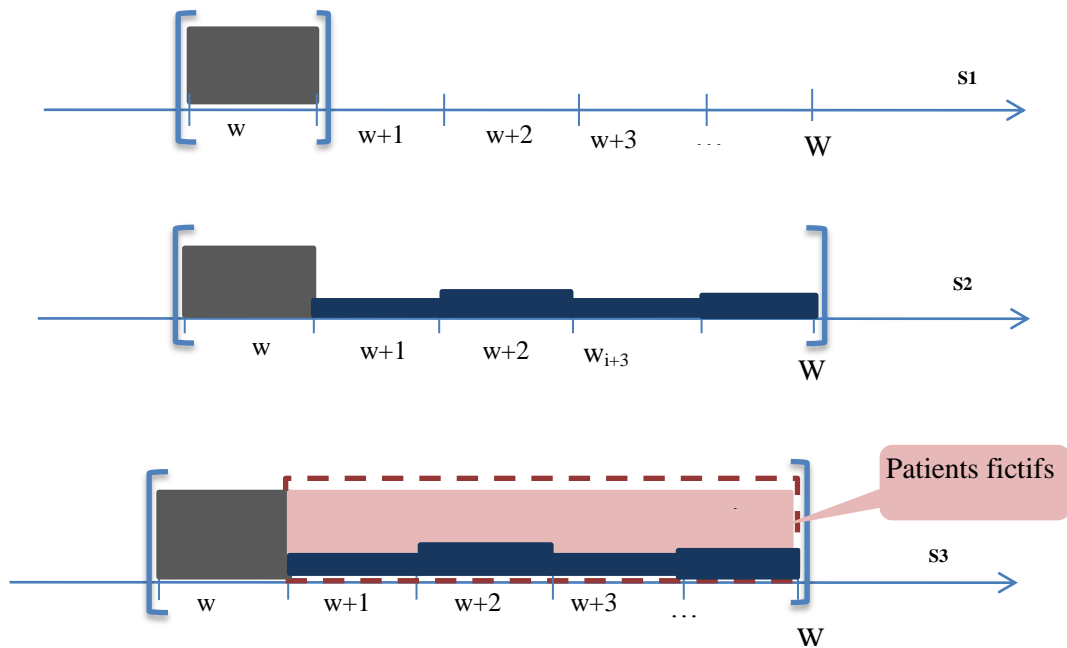


Figure 4.2: Stratégies d'affectation des patients, S_i représente la stratégie i .

Dans la stratégie 1, les nouveaux patients d'une semaine w sont planifiés de façon à mieux équilibrer les besoins en lits de cette semaine en négligeant les besoins en ressources de ces patients dans les semaines suivantes $\{w+1, w+2, \dots\}$. Dans ce cas-là, les renseignements supplémentaires fournis par les protocoles de soins indiquant la périodicité de traitement (les semaines dans lesquelles le patient aura une chimiothérapie) ne sont pas exploitées.

La stratégie 2 utilise les informations des protocoles de soins des patients connus pour mieux équilibrer les besoins en lits dans les semaines suivantes. Cela améliore la qualité de l'affectation et réduit les probabilités de dépasser la capacité de consultation des oncologues, mais, cette stratégie ne considère pas les nouveaux patients arrivants dans les semaines à venir.

Afin d'améliorer la stratégie 2, les nouveaux patients des semaines à venir devraient être pris en compte dans la planification. La stratégie 3 utilise la périodicité de traitement des patients fournie par leur protocole de soins, comme dans la stratégie 2. En plus, elle prend en compte des patients fictifs pour mieux prévoir les besoins en ressources dans les semaines suivantes.

Pour la stratégie 3, nous introduisons le concept de l'horizon glissant. Pour chaque semaine w , nous calculons un planning complet des patients sur un horizon de W semaine à venir. Des patients sont générés pour les semaines de $w+1$ à la semaine $w+W$ (voir Figure 4.2(S3)) selon le modèle stochastique de flux de patients décrits dans la section 4.4. Ces patients fictifs servent uniquement à l'optimisation de la semaine w et sont supprimés pour l'optimisation de la semaine $w+1$. Sur cet horizon glissant, nous connaissons tous les patients qui auront leur chimiothérapie durant l'horizon de planification. Le principe de génération des patients fictifs pour l'optimisation de la planification est le même que pour la génération des patients dans la simulation et sera expliquée en détail dans la section suivante.

Chaque semaine w , le modèle *MIP1* est utilisé pour l'optimisation de l'affectation des patients. Nous considérons les patients réels et les patients fictifs pour l'optimisation et nous ne gardons que l'affectation des patients venant la semaine w . Ensuite, nous passons à la semaine suivante et nous optimisons la planification des patients pour la semaine $w+1$. Ainsi, le nouvel horizon glissant devient $w+1$ à $w+W+1$. La stratégie 3 réduit le risque de dépasser la capacité de consultation des oncologues et réduit les pics de besoins en lits.

L'horizon optimal est déterminé par tâtonnement et est positionné à $W = 12$ semaines. Nous allons démontrer l'efficacité de cette stratégie pour la planification de nouveaux patients par simulation dans la section 4.5.

4.4 Simulation des stratégies d'affectation des patients

Cette section présente un algorithme de simulation afin d'évaluer l'efficacité de nos stratégies de planification des patients. Nous commençons par la modélisation des flux de patients afin d'étudier l'impact des incertitudes concernant les arrivées des patients et leur besoin de soins. Cette modélisation est ensuite utilisée dans l'algorithme de simulation des stratégies d'affectation des patients.

4.4.1 Modélisation du flux des patients

La principale source de données que nous disposons pour la modélisation des flux des patients est la base de données du système de réservation des rendez-vous qui contient l'historique de toutes les

informations concernant les patients qui ont visité l'hôpital et plus précisément son hôpital de jour. Cet historique de données est utilisé pour construire le modèle des flux de patients dans notre simulation.

Plus précisément, notre modèle du flux de patients contient deux composantes : (i) le nombre de nouveaux patients entrant chaque semaine future et (ii) le protocole de traitement, la durée d'injection et l'oncologue référent pour chaque nouveau patient.

A. Modèle du nombre d'arrivées des nouveaux patients

Pour concevoir un modèle stochastique capable de générer un flux des patients fidèle à la réalité, nous avons analysé la base de données des patients soignés par l'HDJ pendant les années 2008 et 2009.

La Figure 4.3 donne un aperçu de la fréquence de nouveaux patients par semaine, enregistrés pour l'année 2009. Cet historique ne présente aucun effet de saisonnalité ni de tendance. Une analyse statistique montre que le nombre de nouveaux patients par semaine suit une loi de Poisson avec une moyenne $\lambda = 21$ de nouveaux patients. La Figure 4.3 montre aussi que le modèle stochastique génère un flux des arrivées (barres hachurées) proche du réel (barres plaines).

Ainsi, nous modélisons le nombre de nouveaux patients par semaine comme un processus stationnaire de distribution de POISSON(21). Le modèle stochastique que nous avons élaboré, nous permet d'avoir une prévision sur les futures arrivées des patients et pouvoir construire des stratégies optimales pour l'affectation des patients.

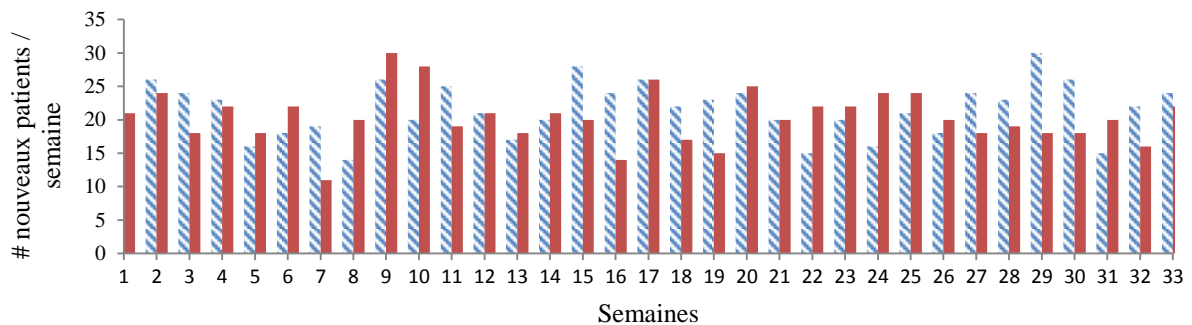


Figure 4.3 : Flux des nouveaux patients (plaines : flux réel ; hachurées : flux généré)

B. Modélisation des caractéristiques des nouveaux patients

Ayant caractérisé le nombre d'arrivées de nouveaux patients, nous présentons maintenant une modélisation des principales caractéristiques de chaque patient, i.e. son protocole de soins, sa durée d'injection et son médecin référent.

Une modélisation possible est la caractérisation de chaque caractéristique par une distribution probabiliste. Malheureusement le nombre de combinaison possible de ces caractéristiques est très grand. En effet, l'HDJ étudié compte 150 protocoles de soins, 10 oncologues, la durée d'injection dépend en plus des données personnelles du patient comme le poids et la corpulence. Les données de l'historique ne sont pas suffisantes pour avoir une modélisation stochastique précise de la probabilité d'arrivée d'un nouveau patient ayant un protocole spécifique, un oncologue référent spécifique et avec une certaine durée d'injection. De plus, le protocole de traitement peut être changé durant le traitement et certaines chimiothérapies peuvent être reportées selon l'évolution de l'état de santé des patients. Construire un tel modèle stochastique aussi précis prenant en compte tous les perturbations possibles nécessite beaucoup plus de données que l'hôpital est en mesure de fournir.

Au lieu de construire un modèle stochastique pour caractériser le protocole, la durée d'injection et l'oncologue référent pour les nouveaux patients entrants, nous utilisons l'ensemble des patients existants dans le système de rendez-vous de l'HDJ. Ce dernier contenant plus de 2000 patients. Cet ensemble sera utilisé comme une population d'échantillonnage pour la génération des nouveaux patients. Pour chaque nouveau patient entrant, un patient est choisi au hasard parmi la population d'échantillonnage et nous supposons que le nouveau patient entrant suit exactement le même protocole de traitement avec le même oncologue référent et la même durée d'injection. Cette procédure d'échantillonnage permet de préserver les proportions de patients par pathologie et le nombre de patients par médecin, tout en incluant les incertitudes. Ce processus sera appelé «**processus d'échantillonnage des patients**».

4.4.2 Simulation des stratégies d'affectation de nouveaux patients

Le processus de simulation est illustré par l'algorithme 4.1. Notons que les nouveaux patients fictifs générés dans les étapes 2.1 et 2.2 ne sont utilisés que dans le modèle MIP1 pour l'optimisation de l'affectation des patients. Ces patients sont éliminés après que l'affectation des patients de la semaine w soit déterminée à l'étape 2.3.

Algorithme 4.1 : simulation de stratégie de planification des patients avec un planning médical connu

Etape 1 : Initialisation.

- 1.1 Choisir une semaine w_0 dans l'historique des données. Le nombre de patients au début de la simulation est la somme du nombre de nouveaux patients et le nombre des patients existants dans le système de la semaine w_0 .
- 1.2 Pour chaque patient, appliquer le processus d'échantillonnage pour lui affecter un protocole de soins, une durée d'injection et un oncologue référent.
- 1.3 Soit $w = 1$.

Etape 2 : Optimisation de la planification des nouveaux patients.

- 2.1 générer aléatoirement (suivant la loi de Poisson) le nombre de nouveaux patients fictifs pour les semaines $w+1$, $w+2$, ..., $w+W-1$.
- 2.2 appliquer le processus d'échantillonnage à chaque patient fictif, pour lui affecter son protocole de soins, sa durée d'injection et son oncologue référent.
- 2.3 résoudre le modèle de planification des patients MIP1 suivant la stratégie de planification choisie.

Etape 3 : planification des patients.

Affecter chaque patient de la semaine w à une période de chimiothérapie, suivant la solution du modèle MIP1 obtenu dans l'étape 2.3.

Etape 4 : génération des nouveaux patients.

- 4.1 générer aléatoirement le nombre de nouveaux patients pour la semaine $w+1$.
- 4.2 appliquer le processus d'échantillonnage à chaque nouveau patient, pour lui affecter son protocole de soins, sa durée d'injection et son oncologue référent.

Etape 5 : répéter les étapes 2 à 4 jusqu'à la fin de l'horizon de simulation.

4.5 Comparaison des stratégies de planification des patients

Pour réaliser une comparaison pertinente des différentes stratégies, nous avons effectué des simulations pour chaque stratégie de planification sur un horizon suffisamment long de plus d'un an. Nous présentons ci-après la stratégie de planification utilisée en pratique, les conditions d'expérimentation et les résultats de simulation.

4.5.1 Stratégie actuelle

Le système de planification des patients correspondant à l'organisation actuelle a été modélisé afin de pouvoir le comparer aux différentes stratégies de planification que nous avons développées. La stratégie de planification actuelle des patients dans l'HDJ est *premier arrivé, premier servi (FIFO)*. Elle place chaque patient dans le premier créneau horaire disponible en fonction de l'horaire de travail des oncologues et ceci sans tenir compte de l'impact sur la charge des lits. Seule la capacité de consultation des oncologues est vérifiée et les patients avec des durées de traitement de plus de trois heures sont planifiés systématiquement sur les périodes du matin pour éviter de dépasser le temps d'ouverture de l'HDJ.

Pour réaliser une comparaison pertinente de la stratégie de planification actuelle avec nos stratégies proposées, l'algorithme 4.1 est également utilisé pour évaluer la stratégie actuelle avec l'étape 2.3 remplacée par la règle d'affectation FIFO.

4.5.2 Conditions d'expérimentation

L'hôpital de jour de l'ICL est ouvert du lundi au vendredi de 8 :30 à 18 :30. La semaine est organisée en 10 périodes, d'une demi-journée chacune. La capacité d'accueil est de 18 lits. Le nombre de lits est sujet à variation en raison des activités extérieures. Dans notre expérimentation, nous supposons que ce nombre est constant et égal à 18. Cette valeur, selon le personnel ICL, donne une bonne représentation de la réalité. 3 box de consultation (2 pour les médecins et 1 dédié à l'interne) sont disponibles pour les consultations de la matinée et 2 box (1 pour le médecin et 1 pour l'interne) pour les consultations de l'après-midi. Il n'y a pas de consultation vendredi après-midi. 10 oncologues se partagent les 14 créneaux de consultation. Les consultations commencent à 8:30 pour finir à 12 :00 le matin et de 13:30 à 15:30 l'après-midi. Une consultation dure environ 15 à 30 minutes selon les compétences et habitudes de l'oncologue. En conséquence, nous supposons que le médecin peut faire 14 consultations le matin et 8 en après-midi. Avec un temps d'ouverture de 9 heures par jour et 18 lits, la capacité en lits quotidienne maximale est de 162 heures.

Les algorithmes de simulation sont codés avec C⁺⁺ et le modèle MIP1 est résolu avec le solveur commercial IBM ILOG CPLEX12. Nous utilisons une plateforme à 1 processeur Intel cadencé à 2.4 GHz et équipé de 3GB de mémoire.

La simulation est exécutée sur un horizon d'un an. Pour l'état initial du système de simulation nous considérons les patients existants dans le système durant les quatre premières semaines de 2008 que nous avons collectées de la base de données d'ICL.

Quatre scénarios du flux de patients sont générés selon la loi de POISSON pour le nombre de nouveaux patients par semaine et le processus d'échantillonnage pour déterminer les caractéristiques des patients. Les stratégies sont toutes simulées avec ces quatre scénarios du flux de patients.

4.5.3 Résultats et interprétations

La Figure 4.4 présente les besoins journaliers en lits (représentées en heures sur l'axe des ordonnées) obtenus par la planification actuelle et la stratégie 1. La première remarque qui se dégage de la comparaison est que la stratégie 1 arrive à mieux équilibrer les besoins en lits par rapport à la planification actuelle (FIFO) et cela sur tout l'horizon de planification W . Malheureusement, la stratégie 1 est moins efficace pour la répartition des patients sur les plages des oncologues, car elle ne prend pas en considération les besoins en ressources des patients pour les semaines suivantes; elle distribue mal les patients et a un risque plus élevé de saturer la capacité de consultation des oncologues. Cette faiblesse est visible dans le Tableau 4.2. Cette stratégie peut être décrite d'approche myopique.

Le Tableau 4.2 montre que le risque de dépassement de la capacité de consultation est réduit par la stratégie 2. En effet, la stratégie 2 exploite les informations sur les besoins en ressources des patients connus dans les semaines à venir. Ainsi, la stratégie 2 répartit mieux les patients, voir la Figure 4.5. Malgré cela, l'équilibrage des besoins en lits reste moins efficace et laisse apparaître des pics de besoins en lits comme on peut voir sur la Figure 4.5. La stratégie 3 améliore encore les performances de la stratégie 2. En effet, comme présenté avant, la stratégie 3 se base sur une estimation complète des arrivées des futures patientes sur un horizon glissant de 12 semaines. Ainsi elle conduit à des besoins en lits mieux équilibrés (voir la Figure 4.6) et élimine la plus part des dépassements de capacité de consultation des oncologues.

La Figure 4.7 compare les besoins en lits de la stratégie actuelle et ceux de la stratégie 3. On peut facilement voir l'efficacité de l'utilisation de la stratégie 3. Les besoins en lits sont bien mieux équilibrés et les pics mieux lissés.

Le Tableau 4.2 compare les besoins en lits et le nombre de consultations supplémentaires de la stratégie actuelle et des stratégies que nous avons développées. La première colonne présente les jeux de données générées avec le modèle stochastique. Les colonnes min et max représentent le minimum et le maximum du besoin journalier en lits (en heures) sur l'ensemble de l'horizon de simulation d'un an. Les colonnes TNPO représentent le nombre total de consultations supplémentaires. En comparant le besoin en lits maximal et minimal de chaque stratégie dans le Tableau 4.2, nos stratégies d'affectation donnent des besoins en lits beaucoup mieux équilibrées que la planification actuelle dans tous les scénarios de simulation. En plus, le risque de saturation des capacités de consultation des oncologues est nettement réduit.

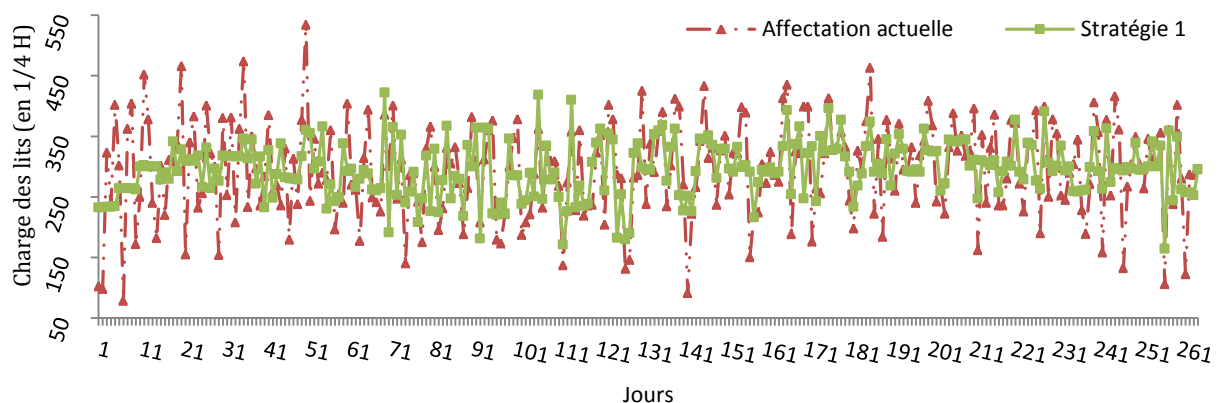


Figure 4.4 Besoins en lits de la planification actuelle et de la stratégie 1.

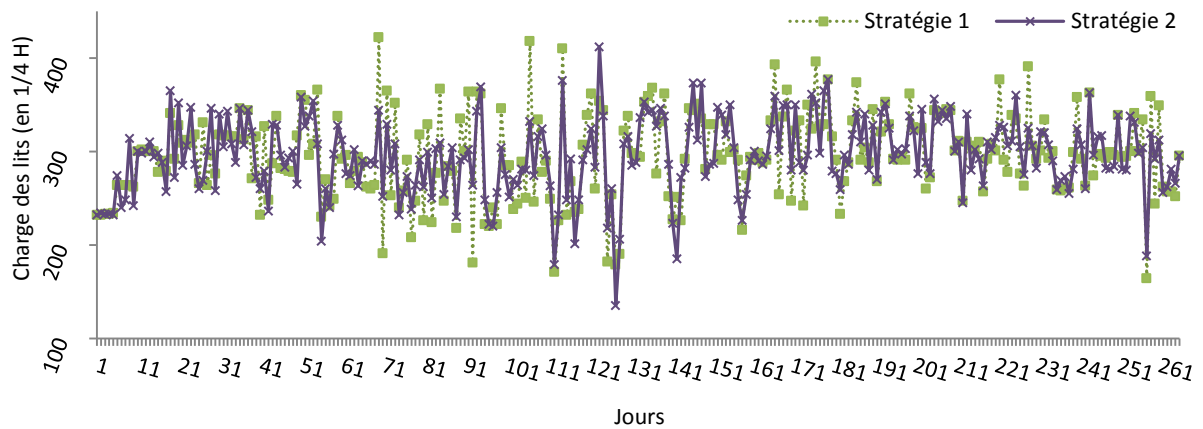


Figure 4.5 Besoins en lits de la stratégie1 et de la stratégie2

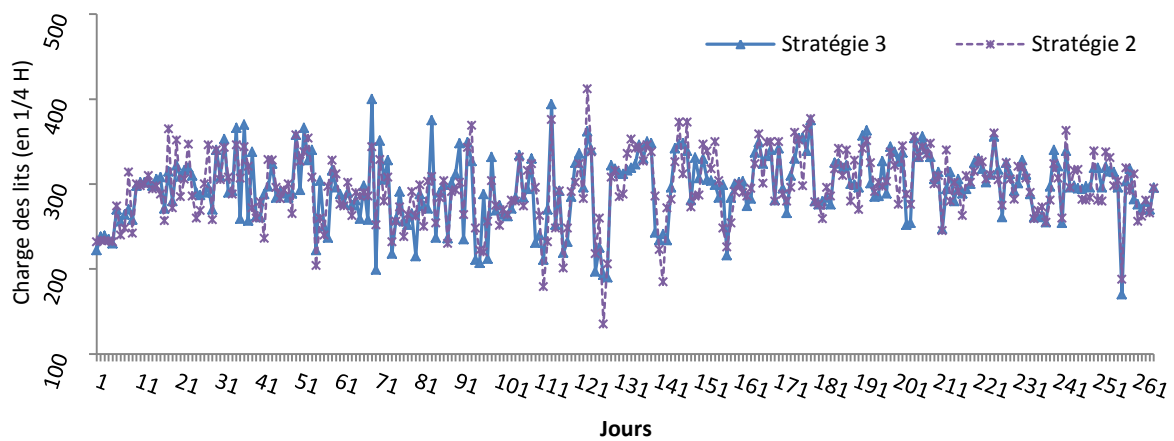


Figure 4.6 Besoins en lits de la stratégie 2 et la stratégie 3

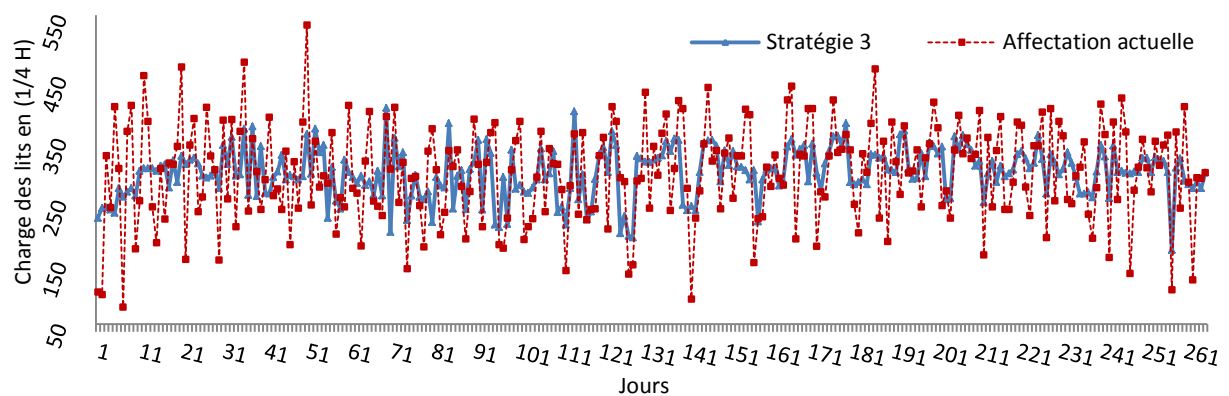


Figure 4.7 Performances de la stratégie 3 Vs la planification actuelle

Tableau 4.2 Besoins en lits (en heures) et consultations supplémentaires des différentes stratégies

	Planification actuelle			Stratégie 1			Stratégie 2			Stratégie 3		
Scéna- rio	max	min	TNPO	max	min	TNP O	max	min	TNP O	max	min	TNP O
1	144	21	15	123	44	4	111	52	2	110	47	1
2	134	20	16	106	41	6	103	34	0	100	43	0
3	132	25	8	110	48	1	110	50	0	104	55	0
4	118	19	10	103	43	2	98	45	0	99	46	0

4.6 Conclusion

Nous avons présenté une nouvelle méthode pour planifier les chimiothérapies en hôpital de jour (HDJ). Les stratégies de planification proposées exploitent les informations contenues dans les protocoles de soins des patients et utilisent l'optimisation Monte Carlo pour mieux prévoir les besoins en ressources dans les semaines à venir pour les patients connus ou encore inconnus. Nous avons aussi présenté un modèle de simulation, prenant en compte des arrivées aléatoires des patients et des protocoles de traitement aléatoires et des médecins référents, pour l'évaluation des différentes stratégies de planification. La simulation sur un long horizon d'un an, montre l'efficacité de nos stratégies de planification en termes d'équilibrage des besoins en lits et de l'utilisation de consultations supplémentaires.

5 Ordonnancement des rendez-vous de chimiothérapies ambulatoires

Ce chapitre traite le problème de planification des rendez-vous des patients ambulatoire d'un hôpital de jour spécialisé dans le traitement du cancer. Chaque patient est d'abord consulté par son oncologue référent, puis les médicaments de la chimiothérapie sont préparés et injectés au patient. Deux principales ressources sont prises en compte, les oncologues et les lits pour l'injection. Les temps d'inactivité des oncologues ne sont pas autorisés. Le problème consiste à planifier l'heure du rendez de chaque patient et le temps de démarrage de l'injection afin de minimiser le coût total pondéré résultant des temps d'attentes des patients et le makespan. Une heuristique basée sur la relaxation lagrangienne et une heuristique basée sur l'optimisation locale sont proposées. Les résultats numériques montrent que l'heuristique basée sur la relaxation lagrangienne surpasse toujours l'heuristique d'optimisation locale

(Sadki, Xie, and Chauvin, 2011b)

5.1 Introduction

Dans les chapitres précédents, nous nous intéressons à différentes problématiques de la gestion de soins des patients dans un hôpital de jour en cancérologie (Sadki, Xie, and Chauvin, 2010aSadki, Xie, and Chauvin, 2010bSadki, Xie, and Chauvin, 2011bSadki, Xie, and Chauvin, 2011a). A fur et à mesure que nous avançons dans les chapitres, nous passons du niveau tactique pour arriver à un niveau opérationnel (niveau journée). Nous avons développé des méthodes pour optimiser le planning médical, ensuite nous avons optimisé l'affectation des nouveaux patients avec la prise en compte de l'aspect aléatoire des arrivées des patients. Au niveau de ce chapitre, nous traitons un problème à l'échelle de la journée.

Ce chapitre traite le problème de l'ordonnancement des rendez-vous des patients pour la chimiothérapie en hôpital de jour spécialisé dans le traitement du cancer. Ce problème consiste à déterminer d'un côté les rendez-vous de chimiothérapie de tous les patients qui viennent le même jour, et de l'autre, les horaires de consultation des oncologues sur cette journée, avec comme objectifs la réduction du temps d'attente des patients et de réduire les horaires d'ouverture de l'hôpital de jour.

La planification des rendez-vous des patients est devenue un enjeu important dans la maîtrise des flux de patients. La littérature traitant l'ordonnancement des rendez-vous des patients pour les hôpitaux classiques est très riche, en revanche, la littérature concernant les hôpitaux de jour reste limitée. Dans (Cayirli and Veral, 2009), les auteurs présentent une riche revue de littérature de la planification des rendez-vous dans les hôpitaux de jour. Les questions clés dans la conception et la gestion des systèmes de rendez-vous ont été discutées dans (Gupta and Denton, 2008) qui ont également fourni une taxonomie des facteurs de complication des contributions existantes. Beaucoup d'études ont utilisé la simulation comme outil d'optimisation (Santibáñez et al., 2009), (Barjis, 2010), (Wijewickrama and Takakuwa, 2008) ou pour prouver l'efficacité de certaines stratégies de planification (Lee and Yih, 2010), (VanBerkel and John T Blake, 2007).

5.2 Hypothèses préalables

Hypothèse H5.1 : Les patients d'un même oncologue sont consultés l'un après l'autre de telle sorte que l'oncologue reste toujours occupé. Le temps de consultation noté Δ , est connu pour tous les patients et supposé identique pour tous les patients et pour tous les oncologues.

Hypothèse H5.2 : Les patients arrivent à l'heure du rendez-vous qui leur a été affecté. Tous les patients sont supposés en santé suffisamment bonne pour recevoir leur chimiothérapie et les reports ou les annulations de chimiothérapie sont négligeables.

Hypothèse H5.3 : Les médicaments de la chimiothérapie sont supposés être prêts t_{li} unité de temps après la consultation du patient i .

Hypothèse H5.4 : Les infirmières sont supposées disponibles en permanence. Aussitôt qu'un lit devient disponible et que les médicaments de la chimiothérapie du patient sont livrés, le patient est installé dans un lit et l'injection de la chimiothérapie commence.

Comme résultat des hypothèses ci-dessus, seules deux types de ressources (oncologues et lits) sont considérés dans notre modèle d'ordonnancement des rendez-vous. L'hypothèse H5.1 donne aux oncologues la plus haute priorité pour éviter les attentes de ces derniers. Les lits sont une ressource vitale de l'HDJ, l'injection d'une chimiothérapie nécessite un lit sur une longue durée de temps qui peut varier de 30 minutes à 7 heures.

L'hypothèse H5.2 conduit à un modèle déterministe et ignore les perturbations générées par l'absence imprévue des patients, le report ou l'annulation de chimiothérapies. L'hypothèse H5.2 est justifiée par nos observations du terrain qui montrent que très peu de chimiothérapies sont reportées ou annulées.

L'hypothèse H5.3 néglige les contraintes de ressources liées à la préparation des médicaments de la chimiothérapie. Inclure ces contraintes dans le modèle de planification des rendez-vous le rend très difficile à résoudre. La situation est encore compliquée par la présence des autres clients de la pharmacie. En effet, la pharmacie prépare aussi les chimiothérapies pour d'autres unités de l'hôpital en question et pour d'autres hôpitaux à proximité.

L'hypothèse H5.4 néglige les contraintes liées à la disponibilité des infirmières. Cette hypothèse est raisonnable, car en réalité dans la plupart des centres de cancérologie en France, les infirmières sont affectées suivant un ratio de lits/infirmière. Un patient est placé dans un lit seulement quand sa chimiothérapie est livrée, cela diffère légèrement de la réalité puisque rien n'empêche que l'infirmière anticipe l'installation du patients dans le lit.

5.3 Formulation du problème

Le modèle que nous décrivons ici, permet d'ordonnancer les patients sur un horizon T qui correspond à une journée de travail. L'horizon T est discrétisé en unités de temps élémentaires notées (UTE). Le problème consiste à déterminer les rendez-vous des patients de chaque oncologue j . A chaque oncologue j est associé une fenêtre de consultation $[b_j, e_j]$ avec $0 \leq b_j \leq e_j \leq T$ où b_j est la date de début au plus tôt de l'oncologue j et e_j est sa date de fin au plus tard. Chaque fenêtre $[b_j, e_j]$ correspond à une période du matin ou de l'après-midi. L'ensemble des patients à ordonnancer est noté P . Chaque patient i de l'ensemble P nécessite un temps de consultation Δ , ensuite un temps t_{li} pour la préparation de sa chimiothérapie et à la fin un temps t_{zi} qui inclus le temps d'installation dans un lit et le temps d'injection de la chimio. Ce processus est modélisé sous forme d'un réseau de Petri et illustré par la Figure 5.1. Tout patient i est affecté à un oncologue référent $m_i \in J$ où J est l'ensemble des oncologues travaillant la journée, y compris l'interne. L'ensemble des patient d'un oncologue j est noté P_j . Bien évidemment les fenêtres de consultation sont supposées suffisamment larges pour que tous les patients de chaque oncologue puissent être consultés, c.-à-d. $e_j - b_j \leq |P_j| \cdot \Delta$. Enfin, l'HDJ dispose de N lits pour l'administration des chimiothérapies.

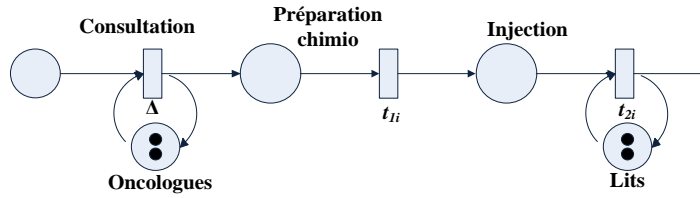


Figure 5.1 Modèle du processus de prise en charge.

Il y a deux types de décisions à prendre pour avoir un ordonnancement de la journée. Le premier type de décisions concerne la date de début des consultations de chaque oncologue, que nous définissons avec les variables s_j . Le deuxième type de décisions concerne les dates de soins des patients incluant la date x_i des rendez-vous de consultation de chaque patient et sa date y_i de début d'injection. Nous considérons également une variable binaire auxiliaire z_{ik} qui est intimement liée à x_i avec $z_{ik}=1$ si et seulement si le patient i est le $k^{ème}$ patient consulté par son oncologue référent.

L'ordonnancement des rendez-vous des patients doit respecter des contraintes. Tout d'abord, le respect de la fenêtre de consultation est exprimé par l'équation (5.1) suivante :

$$b_j \leq s_j \leq e_j - \Delta \cdot |P_j| \quad \forall j \in J \quad (5.1)$$

L'hypothèse H1 implique les consultations sans attente de chaque oncologue et est exprimée par l'équation (5.2) comme suit :

$$x_i = s_j + \sum_{1 \leq k \leq |P_j|} (k-1) \Delta \cdot z_{ik} \quad \forall i \in P_j \quad (5.2)$$

Chaque oncologue peut consulter un et seulement un patient à la fois, cette contrainte est vérifiée par l'équation (5.3) :

$$\sum_{i \in P_j} z_{ik} = 1, \forall k = 1, \dots, |P_j|, \forall j \in J \quad (5.3)$$

De la même façon, chaque patient est consulté exactement une seule fois comme dans l'équation (5.4):

$$\sum_{1 \leq k \leq |P_f|} z_{ik} = 1 \quad \forall i \in P \quad (5.4)$$

Comme précisée dans l'équation (5.5), l'administration de la chimiothérapie à un patient ne peut commencer que si le patient est déjà consulté par son oncologue et que la préparation de sa chimiothérapie est finie. Ces contraintes de précédence sont exprimées dans l'équation

$$y_i \geq x_i + \Delta + t_{1i} \quad \forall i \in P \quad (5.5)$$

La contrainte sur la capacité des lits est représentée par l'équation (5.6) comme suit :

$$\sum_{i \in P} \delta_{it} \leq N \quad \forall t \in T \quad (5.6)$$

où $\delta_{it} = 1$ si $y_i \leq t < y_i + t_{2i}$ et $\delta_{it} = 0$ sinon.

L'un des objectifs de notre problème est la minimisation de l'horaire d'ouverture de l'hôpital de jour. Cette dernière se traduit dans notre problème par la minimisation du makespan. Le makespan noté C représente, dans ce modèle, la date de fin de l'administration de la chimiothérapie du dernier patient et soumis à la contrainte dans l'équation (5.7) :

$$y_i + t_{2i} \leq C \quad \forall i \in P \quad (5.7)$$

Le makespan ne doit pas dépasser l'horizon de planification T comme dans l'équation (5.8) :

$$C \leq T \quad (5.8)$$

L'objectif du problème d'ordonnancement des patients est de minimiser la somme pondérée des temps d'attente des patients c.-à-d.- $(y_i - x_i - t_{1i})$ plus le makespan (l'heure de fermeture de l'HDJ) comme exprimé par l'équation (5.9) :

$$\text{MIN} \sum_{i \in P} w_i (y_i - x_i - t_{1i}) + vC \quad (5.9)$$

où le terme w_i représente le poids du temps d'attente du patient i et le terme v représente le poids du makespan C .

Théorème 5.1 : le problème d'ordonnancement des rendez-vous des patients (5.1) - (5.9) est NP-difficile.

Preuve : la démonstration est triviale, en effet, le cas $\Delta = t_{1i} = 0$ se réduit à un problème d'ordonnancement sur des machines parallèles qui est un problème NP-difficile connu.

Théorème 5. 2 : le problème d'ordonnancement des rendez-vous des patients (5.1) - (5.9), devient polynomial si $N = \infty$. Dans cette condition, l'ordonnancement optimal des patients consiste à minimi-

ser le makespan et est obtenu en ordonnant les patients de chaque oncologue suivant un ordre décroissant du terme $t_{1i} + t_{2i}$.

La contrainte sur la capacité des lits est relaxée dans le théorème 5. 2, et aucun patient n'attend pour l'injection de sa chimiothérapie. Par conséquent, le makespan de l'ordonnement optimal du théorème 5. 2 constitue une borne inférieure sur le makespan C du problème original (5.1) - (5.9). Une autre borne inférieure du makespan est la suivante :

$$C \geq \min_j \left\{ b_j + \Delta + \min_{i \in P_j} t_{1i} \right\} + \frac{\sum_{i \in P} t_{2i}}{N} \quad (5.10)$$

Soit χ la plus grande borne inférieure parmi les bornes de l'expression (5.10) et celle du théorème 5. 2. Il est évident que le problème (5.1) - (5.9) n'admet pas de solution si $\chi > T$.

5.4 Approche par relaxation Lagrangienne

Cette section décrit une heuristique basée sur la relaxation Lagrangienne pour la résolution du problème d'ordonnement des rendez-vous des patients. La relaxation Lagrangienne est une technique mathématique utilisée pour la résolution de problèmes d'optimisation fortement contraints (Luenberger and Yinyu, 2008). Cette méthode s'est distinguée comme une technique fiable pour la résolution de problèmes d'ordonnement complexes (Luh and Debra, 1993). Nous l'utilisons ici pour décomposer le problème d'ordonnement en sous-problèmes au niveau du patient. La relaxation lagrangienne consiste à relaxer les contraintes « couplantes » du problème, moyennant des coûts pour les contraintes violées.

5.4.1 Relaxation du problème

La relaxation Lagrangienne que nous présentons dans cette section est inspirée de celle utilisée dans (Luh and Debra, 1993; Lamiri, 2006; Augusto, 2008). Nous relaxons les contraintes de capacité des ressources (5.3) pour les oncologues et (5.6) pour les lits car elles relient les patients entre eux. Les éventuelles violations de ces contraintes sont pénalisées par des **multiplicateurs de Lagrange**. La relaxation Lagrangienne donne une borne inférieure du critère optimal. Nous résolvons ensuite le problème dual pour déterminer la borne inférieure optimale de la relaxation Lagrangienne. Finalement, nous déduisons une solution admissible de la solution obtenue pour le problème relaxé.

Plus précisément, nous relaxons la contrainte sur la capacité de consultation des oncologues (5.3) avec les multiplicateurs de Lagrange π_{jk} , ces derniers représentent le coût de consultation d'un patient. Nous relaxons également la contrainte de capacité des lits (5.6) avec les multiplicateurs de Lagrange $\varphi_i \geq 0$ qui représentent le coût d'utilisation d'un lit pendant une unité de temps. Ainsi nous obtenons le problème de relaxation Lagrangienne $L(\pi, \varphi)$ suivant :

$$L(\pi, \varphi) = \min \left\{ \sum_i w_i(y_i - x_i - t_{1i}) + vC \right. \\ \left. + \sum_{j,k} \pi_{jk} \left(\sum_{i \in P_j} z_{ik} - 1 \right) + \sum_t \varphi_t \left(\sum_{i \in P} \delta_{it} - N \right) \right\} \quad (5.11)$$

sous les contraintes (5.1), (5.2), (5.4), (5.5), (5.7), (5.8) et $C \geq \chi$. La valeur optimale de l'expression $L(\pi, \varphi)$ est une borne inférieure pour le problème original dans (5.9). Notons que l'introduction de la contrainte triviale $C \geq \chi$ permet d'améliorer la qualité de la borne inférieure de la relaxation Lagrangienne.

A partir de l'équation (5.4) et de la définition du terme δ_{it} nous déduisons les égalités suivantes :

$$\sum_{j,k} \pi_{jk} \sum_{i \in P_j} z_{ik} = \sum_{i \in P} \pi_{m_i k_i}$$

$$\sum_t \varphi_t \sum_{i \in P} \delta_{it} = \sum_{i \in P} \sum_{t=y_i}^{y_i+t_{2i}-1} \varphi_t$$

où m_i est l'oncologue référent du patient i et k_i est tel que $z_{i,k_i} = 1$. Ainsi, l'expression de (5.11) peut être réécrite de la façon suivante :

$$L(\pi, \varphi) = vC - \sum_{j,k} \pi_{jk} - \sum_t \varphi_t N \\ + \min \sum_i \left[w_i(y_i - x_i - t_{1i}) + \pi_{m_i k_i} + \sum_{t=y_i}^{y_i+t_{2i}-1} \varphi_t \right] \quad (5.12)$$

Le problème de relaxation Lagrangienne $L(\pi, \varphi)$, généralement appelé *fonction de Lagrange* (Minoux, 1983), est associé à un problème d'optimisation dual, afin de déterminer la meilleure borne inférieure Lagrangienne. Le dual du problème $L(\pi, \varphi)$ est défini dans l'équation (5.13) ci-dessous:

$$L^* = \max_{\varphi \geq 0, \pi} L(\pi, \varphi) \quad (5.13)$$

La fonction $L(\pi, \varphi)$ est concave, mais non différentiable sur tous les points de l'espace des solutions. Pour cette raison, nous résolvons le problème dual par la méthode standard du sous-gradient. La section suivante présente la méthode du sous-gradient utilisé.

5.4.2 Problème dual : Algorithme du sous-gradient

La méthode du sous-gradient est une méthode itérative pour maximiser $L(\pi, \varphi)$, fonction économique du problème relaxé. À chaque itération n , les multiplicateurs de Lagrange sont mis à jour de la manière suivante :

$$(\pi^{n+1}, \varphi^{n+1}) = (\pi^n, \varphi^n) + \alpha^n \nabla L(\pi^n, \varphi^n) \quad (5.14)$$

où le terme $\nabla L(\pi, \varphi)$ est le sous-gradient de la fonction duale au point (π^n, φ^n) avec :

$$\frac{\partial L(\pi, \varphi)}{\partial \pi_{jk}} = \sum_{i \in P_j} z_{ik} - 1 \quad (5.15)$$

$$\frac{\partial L(\pi, \varphi)}{\partial \varphi_t} = \sum_{i \in P} \delta_{it} - N \quad (5.16)$$

et le terme α^n est le pas de déplacement à la $n^{\text{ème}}$ itération. Dans ce chapitre, nous utilisons le pas α^n suivant :

$$\alpha^n = \gamma(L^* - L^n) / \|\nabla L(\pi, \varphi)\|^2 \quad (5.17)$$

où le terme $\|\nabla L(\pi, \varphi)\|$ est la norme euclidienne du sous-gradient $\nabla L(\pi, \varphi)$ et γ est un coefficient tel que $0 < \gamma < 2$. L^* est la valeur optimale du problème dual. Comme la valeur de L^* est inconnue durant les itérations car il s'agit de la fonction-objectif optimale que nous recherchons. Pour cela, nous remplaçons L^* par UB la meilleure borne supérieure obtenue dans les étapes précédentes du calcul, i.e. le critère de la meilleure solution réalisable rencontrée.

L'algorithme de la relaxation Lagrangienne peut être résumé de la manière suivante :

Algorithme 5.1 Approche relaxation Lagrangienne

1. Initialiser les multiplicateurs de Lagrange $\pi_{jk} \leftarrow 0, \varphi_t \leftarrow 0, n \leftarrow 0$
 2. Résoudre le problème relaxé $L(\pi, \varphi)$. Soit L^* le plus grand $L(\pi, \varphi)$ trouvé jusqu'à présent.
 3. En déduire une solution admissible et mettre à jour la meilleure solution. Soit UB sa valeur de critère
 4. Mettre à jour les multiplicateurs de Lagrange (π, φ) avec les expressions (5.14) - (5.17).
 5. Evaluer le gap de dualité $(UB - L^*) / UB$
 6. Répéter les étapes 2-5 jusqu'à ce que le test d'arrêt soit vérifié.
-

Dans ce chapitre, l'algorithme 5.1 est résolu itérativement jusqu'à ce que :

- Soit le gap de dualité est inférieur à un seuil donné. Le gap de dualité permet d'apprécier la qualité de la solution à l'étape n , et est mis à jour à chaque itération.
- Soit un nombre d'itérations maximal donné est atteint.

La section suivante explique la résolution du problème relaxé et de la construction d'une solution admissible.

5.5 Résolution du problème relaxé

Dans ce qui suit, nous détaillons la méthode de résolution du problème relaxé $L(\pi, \varphi)$ dans (5.12) sous les contraintes (5.1), (5.2), (5.4), (5.5), (5.7), (5.8) et $C \geq \chi$.

Une propriété importante de notre modélisation est la suivante : si le makespan C et les dates de début de consultation des oncologues s_j sont données, alors le problème $L(\pi, \varphi)$ dans (5.12) peut être décomposé en sous-problèmes au niveau-patient comme suit :

$$\text{MIN } w_i(y_i - x_i - t_{1i}) + \pi_{m_i k} + \sum_{t=y_i}^{y_i+t_{2i}-1} \varphi_t \quad (5.18)$$

sous les contraintes $k \in \{1, \dots, |P_j|\}$ et

$$x_i = s_{m_i} + (k - 1)\Delta \quad (5.19)$$

$$y_i \geq x_i + \Delta + t_{1i} \quad (5.20)$$

$$y_i + t_{2i} \leq C \quad (5.21)$$

Ainsi la résolution du problème $L(\pi, \varphi)$ se ramène à la résolution de $|P|$ sous-problèmes indépendants de $L(\pi, \varphi)$. Dans la suite, nous présentons un algorithme en programmation dynamique que nous avons développé pour la résolution des sous-problèmes.

Théorème 4.3 : pour toute valeur fixe du makespan C , x_i et y_i du problème (5.12) sont croissants dans s_{m_i} .

Soit $f_i(s, C)$ le coût optimale du sous-problème (5.18), (5.19), (5.20), (5.21) avec $s_{m_i} = s$. Par convention, $f_i(s, C) = \infty$ si $s + \Delta + t_{1i} + t_{2i} > C$. Ces coûts optimaux satisfont la relation suivante :

$$f_i(s, C + 1) = \min \left\{ f_i(s, C), \min_{1 \leq k \leq |P_j|} w_i(C + 1 - s - k\Delta - t_{1i} - t_{2i}) + \pi_{m_i k} + \sum_{t=C+1-t_{2i}}^C \varphi_t \right\} \quad (5.22)$$

où $\bar{k} = \max\{k \leq |P_j| : C+1 \geq s + k \cdot \Delta + t_{1i} + t_{2i}\}$. Le théorème 5.3 permet de réduire encore le domaine de recherche de k .

Soit

$$F_j(s, C) = \sum_{i \in P_j} f_i(s, C) \quad (5.23)$$

La date de début optimale s_j de chaque oncologue j pour un makespan C donné est donnée par la date de début s qui permet d'atteindre le minimum de $F_j(s, C)$. Soit $\bar{F}_j(C)$ ce minimum.

La solution optimale du problème (5.12) sous la condition que tous les patients finissent leur traitement au plus tard à la date C , est comme suit :

$$\bar{L}(C) = vC - \sum_{jk} \pi_{jk} - \sum_t \varphi_t N + \sum_j \bar{F}_j(C) \quad (5.24)$$

De même, la solution du problème relaxé est comme ci-dessous :

$$L(\pi, \varphi) = \min_{\chi \leq C \leq T} \bar{L}(C) \quad (5.25)$$

L'algorithme de programmation dynamique pour résoudre le problème relaxé est le suivant :

Algorithme 5.2 Résolution du problème relaxé

1. Initialisation : $C \leftarrow 0, f_i(s, C) \leftarrow \infty, L(\pi, \varphi) \leftarrow \infty$.
 2. Déterminer $f_i(s, C+1)$ pour tout i et s en utilisant l'équation réursive (5.22).
 3. Si $C \geq \chi$,
 - a) déterminer $\bar{L}(C)$ avec les équations (5.23) - (5.24),
 - b) mettre à jour $L(\pi, \varphi) \leftarrow \min\{L(\pi, \varphi), \bar{L}(C)\}$,
 - c) actualiser la solution optimale C^* et S_j^* .
 4. $C \leftarrow C+1$.
 5. Répéter les étapes 2-4 jusqu'à $C = T$.
 6. Déterminer l'ordonnancement optimal de chaque patient en résolvant le sous-problème défini par (5.18) - (5.21) avec C^* et S_j^* .
-

5.6 Génération de solutions admissibles

Cette section propose une méthode pour générer une solution admissible à partir de la solution du problème relaxé (5.12). La solution du problème relaxé n'étant pas admissible en général,

l'ordonnancement correspondant pourrait violer certaines contraintes d'oncologues et de lits. Nous proposons ici une heuristique en deux phases pour générer une solution admissible à partir de la solution du problème relaxé.

Notre heuristique part de la solution (s_j, x_i, k_i, y_i, C) du problème relaxé et ne modifie pas les dates s_j de début des oncologues. Les patients sont triés dans l'ordre croissant de :

$$o_i = C - s_j - t_{2i} - t_{1i} - \Delta \quad (5.26)$$

Le terme o_i représente la marge disponible pour le planning du patient i . En cas d'égalité, l'ordre est choisi arbitrairement.

La phase I génère une solution admissible. Dans cette phase, certains patients sont d'abord supprimés du planning afin de résoudre les conflits de ressources. Ensuite, ces patients sont réinsérés dans le planning. Ainsi, l'ensemble P des patients est divisé en deux sous-ensembles : P' regroupe les patients restant dans le planning et P'' qui regroupe les patients supprimés du planning. L'algorithme de la phase I est le suivant :

Algorithme 5.3 Génération d'une solution faisable

1. Initialisation: $P' \leftarrow P, P'' \leftarrow \emptyset$
 2. Pour tout patient $i \in P'$ en conflit de consultation, i.e. $z_{ik} = z_{i'k} = 1$:
 - 2.1. Vérifier si ce planning peut être rendu admissible en changeant x_i par une autre date de consultation disponible $s_{m_i} + (k-1)\Delta$ avec

$$k \in \{1, \dots, |P_{m_i}|\}$$
 - 2.2. Sinon, $P' = P' - \{i\}, P'' = P'' + \{i\}$, retirer i du planning.
 3. Pour tout patient $i \in P'$ en conflit de capacité de lits, réordonnancer sa date de début d'injection y_i à la première date admissible.
 4. Pour tout patient $i \in P''$, insérer i dans le planning suivant la meilleure insertion déterminée par une recherche exhaustive des dates x_i et y_i .
 5. Pour tout patient $i \in P$, caler à gauche son ordonnancement.
-

Cet algorithme essaye de construire une solution admissible la plus proche de la solution du problème relaxé. Les dates de début des oncologues restent inchangées, car la contrainte (5.19) assure que la plage de travail de chaque oncologue est suffisamment large pour accueillir ses patients.

La phase II de notre heuristique essaye d'améliorer la solution admissible obtenue à la phase I. Nous utilisons une optimisation par recherche locale qui consiste à échanger les dates de début de consultation ou les dates de début d'injection. L'algorithme de la recherche locale est le suivant :

Algorithme 5.4 Optimisation par recherche locale

1. Pour tout patient $i \in P$, optimiser sa date x_i de consultation comme suit :
 - a. Pour tous les autres patients $i' \neq i \in P$:

- i. Construire un nouveau planning en (i) échangeant x_i et $x_{i'}$, (ii) retirer i et i' du planning des lits, (iii) planifier en premier la date d'injection de i le plus tôt possible ensuite planifier l'injection de i' .
 - ii. Vérifier si le nouveau planning est un planning améliorant.
 - b. S'il y a un planning améliorant, alors échanger x_i et $x_{i'}$ suivant le meilleurs planning améliorant.
2. Pour tout patient $i \in P$, optimiser sa date d'injection comme suit :
- a. Pour tous les autres patients $i' \neq i \in P$:
 - i. Construire un nouveau planning en (i) retirant i et i' du planning des lits, (ii) planifier en premier la date d'injection de i le plus tôt possible ensuite planifier l'injection de i' .
 - ii. Vérifier si le nouveau planning est un planning améliorant.
 - b. S'il y a un planning améliorant, alors modifier les dates d'injection y_i et $y_{i'}$ suivant le meilleurs planning améliorant
3. Répéter les étapes 1-2 jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'amélioration possible

5.7 Résultats numériques

Cette section présente des résultats numériques obtenus avec des instances issues des données réelles. Tous les algorithmes présentés dans ce chapitre sont codés en C++ et implémentés sur une plateforme PC avec un processeur cadencé à 2GHz et 3 Gb de RAM.

Les expérimentations numériques présentées ici, sont basées sur des données collectées dans le système d'information de l'hôpital de jour d'ICL (Institute de Cancérologie de la Loire). Nous avons collecté les données sur six mois, ce qui représente 120 jours de travail. A cause des pollutions présentes sur la base de données de l'hôpital, certaines durées d'injection sont absentes et nous les avons régénérés par échantillonnage aléatoire dans l'ensemble des durées connues. Nous avons généré cinq déférents jeux de données pour chaque jour de travail, totalisant ainsi, 600 instances du problème d'ordonnancement. Le nombre de patients journalier varie de 16 à 48 avec une moyenne de 32 patients par jour.

L'hôpital de jour de l'ICL a 10 oncologues et 18 lits pour l'injection des chimiothérapies. L'HDJ est ouvert 5 jour par semaine du lundi au vendredi et chaque jour est divisé en deux périodes de consultation : matin de 8h30 à 12h et après-midi de 13h30 à 15h, donc 10 périodes par semaine. Il n'y a pas de consultations le vendredi après-midi. Pour chaque jour de la semaine, il y a au plus trois oncologue sur la période du matin et deux oncologues sur la période de l'après-midi. Le planning des rendez-vous s'étale sur un horizon d'une journée (12 heures). Cette horizon est discrétisé en $T=144$ périodes élémentaires de temps (PET) de 5 minutes chacune. L'horizon T est choisi plus long que le temps d'ouverture régulier de 9,5 heures afin de pouvoir prendre en compte les dépassements d'horaire. Le temps de préparation des médicaments de la chimiothérapie t_{ji} est fixé à 10 minutes (2 PET). Le temps de consultation est considéré constant et identique quel que soit le patient et l'oncologue et dure 15 minutes (3 PET).

Afin d'évaluer les performances de notre méthode fondée sur la relaxation Lagrangienne que nous notons **LR**, nous considérons également une deuxième heuristique que nous notons **LS**. Cette dernière est également une méthode en deux phases. Dans l'heuristique **LS**, les oncologues sont ordonnancés pour qu'ils commencent au plus tôt c.-à-d. $s_j = b_j$. Les patients sont triés dans l'ordre décroissant de

$b_{m_i} + t_{2i} + t_{1i} + \Delta$ qui représente la date de fin du traitement du patient i s'il n'y a pas de contraintes de ressources. La phase I construit une solution admissible en insérant les patients l'un après l'autre. Chaque patient est inséré de manière optimale sans remettre en cause le planning des autres patients déjà planifiés. Ensuite, dans la phase II, la solution obtenue dans la phase I est optimisée par une recherche locale comme décrit dans l'algorithme 5.4. Ainsi, les deux heuristiques diffèrent uniquement dans la première phase pour la génération du planning admissible de départ.

Dans la suite, nous comparons l'approche de relaxation Lagrangienne (*LR*) et l'heuristique (*LS*) sur la base des résultats des 600 instances. La Figure 5.2 compare les temps d'attente des patients. Elle donne la moyenne du temps d'attente total parmi l'ensemble des instances avec le même nombre de patients. Les temps d'attente de l'approche *LR* sont visiblement bien plus petits que ceux de l'heuristique *LS*.

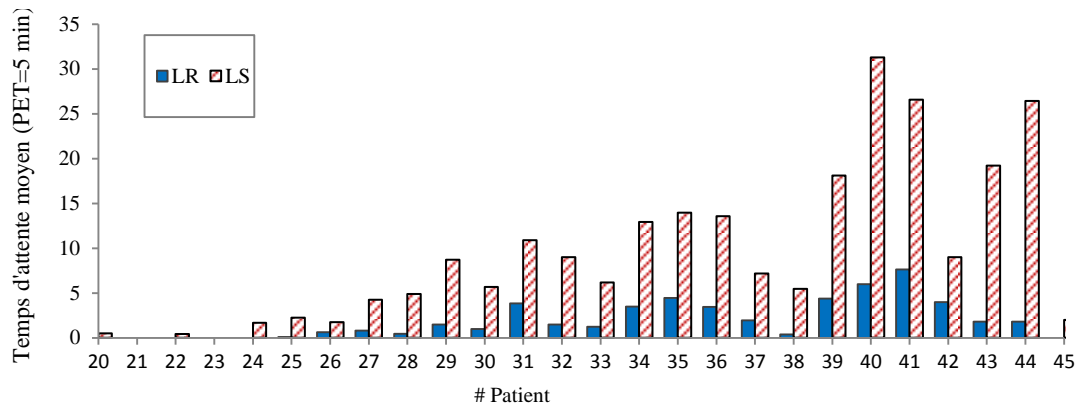


Figure 5.2 Temps d'attente des patients des méthodes LR et LS.

Les deux méthodes sont maintenant comparées par rapport au dépassement du temps d'ouverture régulier (heures-sup) de l'hôpital de jour. Ce dépassement est défini comme $\max\{0, C - 114\}$ où 114 PET (9,5h) correspond au temps d'ouverture régulier de l'HDJ. La Figure 5.3 illustre le temps de dépassement des deux approches. De nouveau, l'approche *LR* requière beaucoup moins d'heures-sup pour répondre à la demande de soins de la journée.

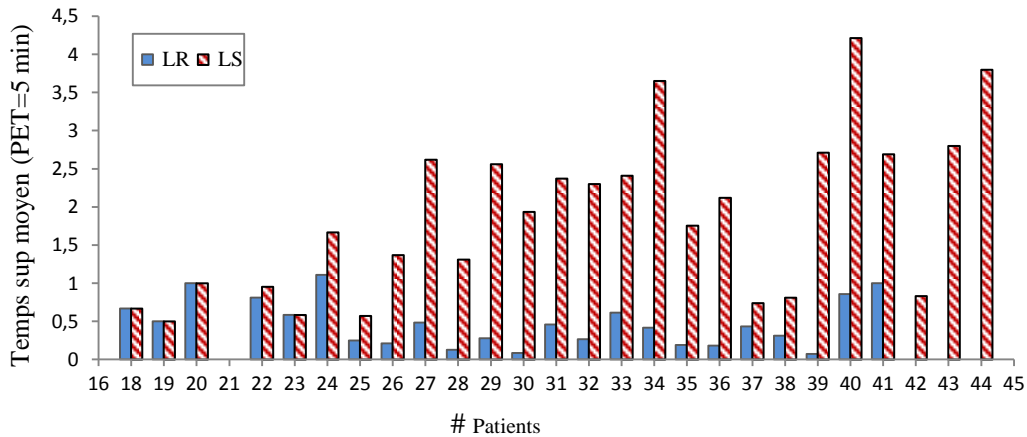


Figure 5.3 Temps moyen de dépassement des méthodes LR et LS.

Le Tableau 5.1 compare les performances de l'approche *LR* et l'heuristique *LS*. Les 600 instances du problème sont regroupées en 6 groupes suivant le nombre de patients. La colonne « GAP » donne la moyenne du gap de dualité de chaque groupe, la colonne « OPT » donne le pourcentage des problèmes résolus à l'optimum et la colonne « CPU » donne le temps moyen de calcul en secondes. Pour toutes les 600 instances, l'approche *LR* est toujours meilleure ou égale à l'heuristique *LS*. En effet, pour les petites instances avec moins de 21 patients, les deux méthodes sont capables de trouver la solution optimale. Par contre, pour les instances de taille plus grande, l'approche *LR* est meilleure que l'heuristique *LS* sur le nombre d'instances résolues à l'optimum et sur la qualité du gap de dualité. Pour les instances du problème avec plus de 40 patients, *LR* a trouvé 72% des optimums contre seulement 50% d'optimums trouvés pour *LS*. De plus, le gap de l'approche *LR* est de 2,98% contre 11% pour l'heuristique *LS*. Néanmoins, cette dernière est plus rapide.

Notons que, lorsque l'optimum est trouvé, la preuve de l'optimalité est donnée grâce à la borne inférieure L^* de la relaxation Lagrangienne. Ceci est un autre avantage de l'approche *LR*.

Tableau 5.1 Mesures d'optimalité des méthodes *LS* et *LR*.

		Approche LR			Heuristique LS		
#Patients	#Instances	Gap	#Opt	CPU	Gap	#Opt	CPU
16-20	16	0.0%	100%	0.2	0.2%	93%	0.1
21-25	74	0.05%	99%	2.9	1.0%	86%	0.0
26-30	176	0.86%	87%	40	5.0%	60%	0.1
31-35	184	2.42%	70%	106	7.6%	54%	0.1
35-40	114	2.83%	68%	158	9.5%	49%	0.1
41-48	36	2.98%	72%	179	11.0%	50%	0.3

Le Tableau 5.2 compare le temps d'attente des patients et le temps de dépassement de l'hôpital de jour induits par le planning des deux méthodes *LR* et *LS*. La signification des colonnes sont évidents. Les colonnes « Nb wait » et « Nb over » donnent le nombre d'instances avec un temps d'attente positif et un temps de dépassement positif. Pour les instances de taille importante, l'approche *LR* surclasse l'heuristique *LS*. Pour le pire des cas, une instance avec 34 patients, *LS* dépasse l'horaire régulier de 23 PET (115 minutes) alors que *LR* le dépasse de 5 PET (25 minutes). De plus, les temps d'attente des patients sont plus courts avec *LR*. Pour les 43 instances avec 34 patients, l'heuristique *LS* dépasse le temps d'ouverture régulier dans 17 instances contre seulement 3 instances avec l'approche *LR*. Quand les deux méthodes font usage du même dépassement du temps d'ouverture, les temps d'attente des patients sont plus courts avec l'approche *LR*. C'est le cas pour le pire des cas des instances avec 41 patients, pour lequel les deux méthodes génèrent un dépassement de 11 PET mais *LS* génère un temps d'attente total de 117 PET contre 45 PET pour l'approche *LS*.

Tableau 5.2 Temps d'attente et temps de dépassement des méthodes LR

		Relaxation Lagrangienne								Heuristique LS							
		Temps d'attente				Overtime				Temps d'attente				Overtime			
# patient	# ins-tance	min	moy	max	Nb wait	min	moy	max	Nb over	min	moy	max	Nb wait	min	moy	max	Nb over
18	3	0	0.0	0	0	0	0.0	0	0	0	0.0	0	0	0	0.0	0	0
19	4	0	0.0	0	0	0	0.0	0	0	0	0.0	0	0	0	0.0	0	0
20	6	0	0.0	0	0	0	0.0	0	0	0	0.5	3	1	0	0.0	0	0
21	4	0	0.0	0	0	0	0.0	0	0	0	0.0	0	0	0	0.0	0	0
22	21	0	0.0	0	0	0	0.0	0	0	0	0.3	6	1	0	0.1	3	1
23	12	0	0.0	0	0	0	0.0	0	0	0	0.0	0	0	0	0.0	0	0
24	9	0	0.0	0	0	0	0.0	0	0	0	0.7	6	1	0	0.6	5	1
25	28	0	0.1	3	1	0	0.0	0	0	0	1.1	15	3	0	0.3	5	3
26	19	0	0.6	9	2	0	0.0	0	0	0	0.0	0	0	0	1.2	14	2
27	29	0	0.8	15	3	0	0.0	0	0	0	0.3	9	1	0	2.1	18	6
28	32	0	0.5	6	4	0	0.1	2	1	0	2.2	27	6	0	1.3	14	5
29	50	0	1.5	21	8	0	0.0	0	0	0	4.5	30	12	0	2.3	20	12
30	46	0	1.0	18	5	0	0.0	0	0	0	1.6	12	12	0	2.6	11	12
31	35	0	3.9	42	12	0	0.0	0	0	0	6.9	57	14	0	1.9	17	8
32	30	0	1.5	12	6	0	0.1	2	1	0	3.8	33	10	0	2.1	11	9
33	39	0	1.2	12	8	0	0.3	11	2	0	2.7	24	11	0	2.1	14	11
34	43	0	3.5	42	15	0	0.2	5	3	0	6.3	54	16	0	3.5	23	17
35	37	0	4.5	66	11	0	0.1	2	1	0	9.8	129	11	0	1.6	14	9
36	33	0	3.5	33	11	0	0.1	2	1	0	8.6	69	13	0	2.0	14	10
37	23	0	2.0	24	3	0	0.0	0	0	0	5.7	57	4	0	0.3	5	2
38	16	0	0.4	3	2	0	0.3	5	1	0	3.0	15	7	0	0.8	11	2
39	28	0	4.4	24	12	0	0.1	2	1	0	13.3	93	14	0	2.7	17	11
40	14	0	6.0	42	6	0	0.7	5	2	0	25.1	144	8	0	4.1	20	6
41	13	0	7.6	45	5	0	1.0	11	2	0	22.4	117	6	0	2.7	11	4
42	6	0	4.0	24	1	0	0.0	0	0	0	5.5	27	2	0	0.8	5	1
43	5	0	1.8	6	2	0	0.0	0	0	0	12.6	57	2	0	2.8	14	1
44	5	0	1.8	9	1	0	0.0	0	0	0	20.4	78	5	0	3.8	14	2
45	5	0	0.0	0	0	0	0.0	0	0	0	1.2	3	0	0	0.0	0	0

5.8 Conclusion

Dans ce chapitre, nous nous sommes intéressés au problème d'ordonnancement des rendez-vous des patients d'un hôpital de jour en cancérologie afin de minimiser une somme pondérée des temps d'attente des patients et de l'horaire d'ouverture de l'hôpital de jour. Nous avons présenté deux méthodes pour la résolution de ce problème : une approche basée sur la relaxation Lagrangienne et une heuristique basée sur une optimisation par recherche locale. Les expérimentations numériques réalisées sur des données réelles ont démontré la supériorité de l'approche basée sur la relaxation Lagrangienne face à l'heuristique de la recherche locale.

6

Planification de chimiothérapies en semaines avec jours fériés

Ce chapitre présente une méthode pour remédier au problème des semaines comportant des jours fériés pour un hôpital de jour spécialisé en cancérologie. Les traitements étant cadencés suivant un protocole précis, les jours fériés perturbent énormément le fonctionnement du service et altèrent la qualité des soins. Fort heureusement, les jours fériés sont connus d'avance et peuvent être anticipés. Nous proposons une méthode fondée sur la programmation linéaire en nombres mixtes pour la planification des chimiothérapies en semaines avec jours fériés. L'objectif est de pouvoir répartir la charge de travail du jour férié sur quelques jours en amont et en aval de ce dernier sans trop dégrader l'efficacité du traitement, ni surcharger le travail de l'HDJ.

6.1 Introduction

Le traitement du cancer par la chimiothérapie est basé sur des protocoles de soins qui définissent le nombre des séances de chaque cycle et leur espacement. La chimiothérapie combine deux principaux types de médicaments. Le premier type agit sur les phases du cycle des cellules cancéreuses, ainsi, il tue les cellules cancéreuses à une phase spécifique de leur cycle et ne les affecte pas durant leur état de repos. Ce type de médicament est efficace contre les cellules qui se divisent rapidement (Barton-Burke, Wilkes, and Ingwersen, 2001) (Fister and Panetta, 2000). Le deuxième type, dit non spécifique aux phases du cycle des cellules cancéreuses, affecte les cellules sur toutes les phases de leur cycle, ainsi il est efficace contre les cellules à division lente. Les protocoles de la chimiothérapie comportent plusieurs séances séparées par des périodes de repos permettant aux cellules saines de se multiplier et au corps de récupérer.

Pour assurer une efficacité optimale du traitement, un respect rigoureux du protocole de soins est nécessaire. Un tel respect strict du protocole est souvent difficile à maintenir à cause de déférentes perturbations potentielles telles que les grèves et les jours fériés. Le secteur de la santé étant généralement épargné des grèves impliquant un arrêt total de l'activité, cette perturbation reste minime.

Les jours fériés sont malheureusement inévitables. Fort heureusement, ces derniers sont prévisibles et connues à l'avance. Globalement, les jours fériés français sont les suivants : 1^{er} Janvier (Jour de

l'an), Lundi de Pâques, le 1^{er} Mai (Fête du Travail), 8 Mai (8 Mai 1945), Ascension, Lundi de Pentecôte, 14 Juillet (Fête Nationale), 15 Août, 1^{er} Novembre (La Toussaint), 11 Novembre (Armistice) et 25 Décembre (Noël).

Les jours fériés du 1^{er} Mai (Fête du Travail) et du 8 Mai étant sur deux semaines successives, rendent la gestion de ces deux semaines encore plus délicate.

La solution adoptée en pratique est le décalage des séances de chimiothérapie de quelques jours en amont ou en aval. Or un décalage comporte des risques. D'un côté, un décalage en amont du jour de la séance peut résulter en l'annulation de la séance à cause de l'état de santé du patient car il faut un temps de repos minimal entre deux séances successives pour que le patient puisse supporter une autre dose de médicaments cytotoxiques. Cette information sur l'état de santé du patient étant connue au mieux la veille du jour de traitement, rend le décalage en amont risqué. D'un autre côté, un grand décalage en aval du jour programmé réduit fortement l'efficacité du traitement sur les cellules cancéreuses. En effet, un retard de 7 jours par rapport au jour programmé de l'administration de la chimiothérapie réduit l'intensité de la dose de 5% (Leonard et al., 2003). D'autres études (Di, 2007), (Bonadonna et al., 1995), (Cairo, 2000) et (Chang, 2000) montrent la corrélation entre la baisse de l'intensité de la dose standard et la dégradation de l'efficacité du traitement qui se manifeste par la baisse du contrôle de la croissance de la tumeur, la baisse de la qualité de vie et la réduction de l'espérance de vie.

Dans la suite de ce chapitre, nous proposons une méthode pour la planification des chimiothérapies en semaines avec jours fériés. Elle est basée la programmation linéaire en nombres mixtes.

6.2 Description du problème

La planification et l'ordonnancement des séances de chimiothérapie est une tâche difficile et complexe, à cause des différents facteurs tel que la nature cyclique des protocoles de soins, une grande variabilité des durées d'injection des médicaments et les différentes ressources nécessaires pour l'accomplissement des soins. De plus, le phénomène des jours fériés vient encore rajouter une couche de complexité à ce problème.

Dans le problème étudié ici, l'entité principale est la séance de chimiothérapie et non le patient. Cette modélisation présente l'avantage de simplifier le problème. En effet, certaines contraintes du problème deviennent des paramètres de l'entité séance, tels que la contrainte respect du protocole de soins et les dates de début au plus tôt et au plus tard de la séance.

Le problème de planification des semaines avec jours fériés, consiste à re-planifier un ensemble S de séances de chimiothérapie programmées sur un horizon de planification T . Cet horizon est discrétisé en périodes t d'une demi-journée chacune et il contient autant de périodes du matin que de périodes de l'après-midi. Par convention, Les éléments de T sont indexés en ordre chronologique des périodes correspondantes. Notons qu'un patient peut avoir plusieurs séances de chimiothérapie sur l'horizon de planification.

L'horizon T doit être choisi autour d'un ou de plusieurs jours fériés. Il est généralement d'une semaine mais peut être de deux semaines afin de prendre en compte des jours fériés rapprochés comme le 01 mai et le 08 mai. On peut supprimer ou garder les jours fériés et les weekends dans l'horizon de planification. Il est évident que, si les jours non travaillés restent dans l'horizon, l'affectation des patients et les consultations sont interdites pour ces jours. Par la suite, nous supposons que ces jours non travaillés sont retirés de l'horizon T .

La contrainte de l'oncologue référent est relaxée pour les semaines avec jours fériés. Un patient peut recevoir le traitement en absence de son oncologue référent même si la présence de son oncologue est préférable.

La relaxation de la contrainte de l'oncologue référent permet de globaliser la capacité de consultations. Ainsi nous associons à chaque période t un nombre N_t représentant le nombre maximal de consultations des oncologues présents. Cette limite de consultations peut être dépassée au prix de consultations supplémentaires.

Chaque séance de chimiothérapie $i \in S$ est caractérisée par les données suivantes :

- d_i : la durée d'injection,
- $[t_i^-, t_i^+]$: fenêtre de planification de la séance i avec $t_i^- \in T$, $t_i^+ \in T$ et $t_i^- \leq t_i^+$,
- c_{it} : coût de planification de la séance i en période t .

La durée d'injection d_i intègre le temps d'installation dans un lit plus le temps d'injection effectif des médicaments plus le temps de nettoyage du lit à la fin de l'injection.

La fenêtre de planification $[t_i^-, t_i^+]$ est du ressort de l'oncologue référent et elle est définie de manière à prendre en compte le temps de repos entre deux séances d'un même patient, comme exigé par le protocole de soin afin que le métabolisme du patient puisse récupérer.

Les coûts c_{it} de planification de chaque séance prennent en compte plusieurs facteurs : (i) décalage par rapport à la date initialement prévue, (ii) la présence de l'oncologue référent. La détermination de ces coûts est très délicate en pratique et la connaissance de l'oncologue est prépondérante dans le choix.

Comme dans le planning médical, les consultations d'une période de l'après-midi sont limitée par (i) la durée maximale des chimiothérapies pouvant démarrer en après-midi et (ii) la charge maximale des lits des chimiothérapies démarrées en après-midi.

En plus des coûts de planification des patients, deux autres critères sont considérés dans la planification des semaines avec jours fériés :

- Minimisation du besoin journalier maximal en lits,
- Minimisation du nombre de consultations supplémentaires.

La minimisation du besoin journalier maximal en lits permet d'éviter d'équilibrer au mieux la charge de travail et éviter des journées trop surchargées à cause de l'ajout de trop de chimiothérapies prévues pour un jour férié. La minimisation du nombre de consultations supplémentaires est déjà considérée précédemment.

6.3 Hypothèses préalables

Les hypothèses ci-dessous sont indispensables pour bien cadrer le problème de planification des semaines avec jours fériés.

Hypothèse H6.1 : Tous les patients sont déjà planifiés.

L'hypothèse H6.1 est tout à fait légitime, car les séances de chimiothérapie sont toutes programmées à l'avance.

Hypothèse H6.2 : Aucun nouveau patient n'arrive pour débiter son traitement dans une semaine avec jours fériés. Seuls les patients déjà dans le système sont concernés par les semaines avec jours fériés.

L'hypothèse H6.2 correspond à la pratique de l'hôpital de jour de l'ICL où les oncologues évitent de programmer la chimiothérapie des nouveaux patients les semaines avec jours fériés qui correspondent à des semaines de suractivités.

Hypothèse H6.3 : les patients peuvent être consultés par n'importe quel oncologue en semaines avec jours fériés.

Dans le fonctionnement normale de l'hôpital de jour, les patients sont consultés exclusivement par leur oncologue référent ou l'interne du service en présence de ce dernier. Mais, comme les jours fériés sont des exceptions, cette contrainte est levée pour les patients à déplacer qui peuvent être ceux initialement planifiés sur le jour férié ou ceux à déplacer sur les jours adjacents afin de libérer de la place pour des patients plus critiques. En pratique, les oncologues et les patients sont plus tolérants sur ce point (H6.3).

Hypothèse H6.4 : l'oncologue référent de chaque patient fixe la priorité de ce dernier, suivant son état de santé.

Pour bien planifier les patients à déplacer, il faut pouvoir les différencier suivant un ordre de priorité qui est fonction de leur état de santé, de l'état d'avancement de leur traitement et de leur situation personnelle (sociale). Cette fonction est difficilement quantifiable numériquement, pour cette raison nous nous reposons sur le savoir-faire et l'appréciation de l'oncologue référent pour définir l'ordre de priorité entre ces patients.

Hypothèse H6.5 : l'oncologue définit une fenêtre de planification $[t_i^-, t_i^+]$ pour chaque séance de ses patients.

Comme pour l'ordre de priorité des patients, c'est à l'oncologue référent de décider de combien de jours une séance peut être retardée et de combien elle peut être avancée. Cette hypothèse est réaliste, car l'oncologue référent est le seul à avoir une bonne appréciation de l'évolution de l'état du patient.

6.4 Formulation du problème

Sous les hypothèses de H6.1 à H6.5, nous modélisons dans cette section le problème de planification des semaines avec jours fériés comme un problème de programmation linéaire avec nombres mixtes, que nous appelons *MIPJF*. Il est défini comme le suit.

▪ Notations:

Tableau 6.1. Notations

Notation	Signification
S	Ensemble des séances de chimiothérapie
I	Indice des séances de chimiothérapie
d_i	Durée de la séance i
T	Horizon de planification
t	Indice de périodes dans l'horizon T (une demi-journée)
$[t_i^-, t_i^+]$	Fenêtre de planification de la séance i

N_t	Capacité de consultation de la période t
Q_t	Charge maximale des lits sur une période de l'après-midi
L_t	Durée maximale d'une injection démarrée en après-midi
O_{max}	Temps d'ouverture maximal de l'hôpital de jour
c_{it}	Coût de planification de la séance i en période t
$AM (PM)$	Période du matin (de l'après-midi)
M	Coût d'une consultation supplémentaire

▪ Variables de décision:

Les décisions importantes de ce problème sont **l'affectation des séances aux périodes**. Ces décisions sont désignées par une matrice de variables binaires x_{it} avec :

$$x_{it} = \begin{cases} 1, & \text{si la séance } i \text{ est planifiée en période } t. \\ 0, & \text{sinon.} \end{cases}$$

pour toutes les séances $i \in S$ et pour toutes les périodes $t \in T$ où T est l'horizon de planification. Si $x_{it} = 1$ cela implique que la séance i aura lieu durant la période t .

Un autre ensemble de décisions concerne **l'utilisation de consultations supplémentaires** nécessaire durant chaque période. Soit e_t le nombre de consultations supplémentaires utilisées en période t . Toute consultation supplémentaire est pénalisée par un coût élevé M .

Une variable auxiliaire C_{max} est également utilisée pour indiquer le besoin journalier maximal sur l'horizon de planification.

▪ Contraintes

La planification des semaines avec jours fériés doit respecter les contraintes suivantes. Tout d'abord, toute séance doit être prise en compte. Cette contrainte est exprimée par l'équation qui vérifie que toute séance est affectée à une et seulement une période:

$$\sum_{t \in T} x_{it} = 1 \quad \forall i \in S \quad (6.1)$$

La contrainte présentée par l'équation permet de vérifier le respect de capacité de consultations tout en tenant compte des dépassements potentiels pour chaque période t :

$$\sum_{i \in S} x_{it} \leq N_t + e_t \quad \forall t \in T \quad (6.2)$$

Les chimiothérapies démarrées en après-midi sont limitées par deux contraintes. D'un côté, les chimiothérapies longues sont placées le matin :

$$x_{it} = 0, \quad \forall t \in PM, \forall i \in S \mid d_i > L_t \quad (6.3)$$

D'un autre côté, le besoin en lits des séances démarrées chaque après-midi est limité pour éviter une fermeture tardive de l'hôpital de jour :

$$\sum_{i \in S} d_i x_{it} \leq Q_t, \quad \forall t \in PM \quad (6.4)$$

Le besoin journalier maximal est déterminé par les relations suivantes :

$$\sum_{i \in S} d_i (x_{it} + x_{it+1}) \leq C_{max}, \quad \forall t \in AM \quad (6.5)$$

Le temps d'ouverture maximal de l'HDJ est pris en compte par la contrainte suivante :

$$C_{max} \leq O_{max} \quad (6.6)$$

Les contraintes de fenêtre de planification des différentes séances sont exprimées comme suit :

$$x_{it} = 0, \quad \forall i \in S, \forall t \mid t < t_i^- \text{ ou } t > t_i^+ \quad (6.7)$$

▪ Critère

Nous cherchons à optimiser trois objectifs différents : (i) la réduction de décalage par rapport à la date initiale de chaque séance que nous traduisons en minimisation des coûts de planification, (ii) l'équilibrage des besoins journaliers en lits que nous traduisons en minimisation du besoin journalier maximal, et (iii) la minimisation du nombre de consultations supplémentaires. Ces trois critères sont combinés en un seul à l'aide des poids de pondération :

$$F^* = \text{Min} \sum_i \sum_t c_{it} x_{it} + C_{max} + M \sum_t e_t \quad (6.8)$$

6.5 Propriétés du problème

Théorème 6.1 : le problème de planification des jours fériés est NP-Difficile si l'horizon T de planification contient au moins deux jours.

Preuve : La preuve est faite par une réduction polynomiale du problème de BIN-PACKING.

Le problème de BIN-PACKING est défini comme suit. Instance : un ensemble fini U d'éléments, une taille $s(u) \in \mathbb{Z}^+$ pour chaque élément $u \in U$, un entier positif G représentant la capacité du conteneur, et un nombre entier K . Question : existe-t-il une partition de U en ensembles disjoints U_1, U_2, \dots, U_K de telle sorte que la somme des tailles des éléments dans chaque ensemble U_i ne dépasse pas G ?

Nous avons montré dans la preuve du Théorème 1 du chapitre 3 qu'un problème de BIN-PACKING avec $G = \sum_{u \in U} s(u) / K$ est aussi NP-complet pour tout $K \geq 2$.

Pour chaque instance de BIN-PACKING avec $K = |AM|$ (nombre de jours dans T) et $G = \sum_{u \in U} s(u) / K$, nous la transformons de manière polynomiale en une instance du problème de

planification avec jours fériés comme suit : il y a $|U|$ séances dont le temps d'injection $d_u = s(u)$, $c_{it} = 0$, $[t_i^-, t_i^+] = T$, i.e. $S = U$. Chaque jour est considéré comme un conteneur avec $N_i = |U|$, $Q_i = 0$, ce qui interdit l'affectation des séances en après-midi. La question est de savoir s'il existe une planification telle que le critère optimal de la planification $F^* = G$, i.e. le besoin journalier des lits est le même sur l'horizon de planification.

Si l'instance du BIN-PACKING admet une solution, alors $\sum_{u \in U_i} s(u) = G$ pour chaque conteneur U_i et assigner tous les séances correspondantes au conteneur U_i au jour j , conduit à une planification avec $F^* = G$. L'inverse est également vrai. Ainsi, chaque instance de BIN-PACKING a une solution si et seulement si son instance du problème de planification avec jours fériés équivalent a une solution. Ceci et la NP-complétude du problème BIN-PACKING concluent la preuve. Q.E.D.

Théorème 6.2: Le problème de la planification avec jours fériés a une solution si et seulement si le problème de BIN-PACKING dont les objets correspondent aux séances et sont de taille d_i a une solution avec $T/2$ conteneurs de taille O_{max} . Par conséquent, le problème de planification avec jours fériés a toujours une solution si $O_{max} = \infty$.

Preuve: Evident puisque le problème de planification avec jours fériés devient un problème de BIN-PACKING si nous ignorons les contraintes de l'après-midi, les contraintes de fenêtres de planification, les contraintes de capacité de consultation et les coûts d'affectation Q.E.D.

6.6 Résultats numériques

Cette section présente des résultats numériques permettant de tester l'efficacité de la méthode proposée. Les résultats numériques présentés dans cette section sont basés sur des données réelles issues de la base de données de l'hôpital de jour. Le modèle d'optimisation est codé en C++ et la librairie Concert ILOG CPLEX12 et résolu avec le solveur commercial ILOG CPLEX12. Nous utilisons une plateforme à 1 processeur Intel cadencé à 3 GHz et équipé de 3GB de mémoire.

6.6.1 Jeu de données

L'HDJ comporte 10 oncologues et un interne. Il dispose d'une capacité d'accueil de 18 lits. Avec une utilisation maximale de 9 heures par lit et par jour, la capacité maximale pour 18 lits est de $O_{max}=162$ heures par jour. L'HDJ est ouvert du lundi au vendredi, avec 10 périodes de consultation correspondant aux périodes du matin de 8h30 à 12h et aux périodes de l'après-midi de 13h30 à 15h30. Le vendredi après-midi, il n'y pas de consultations afin de permettre à l'équipe de la pharmacie de clôturer la semaine et de faire le nettoyage des isolateurs. Pour éviter les débordements à la fin de la journée, les sessions de chimiothérapie qui nécessitent plus de $L_i = 4$ heures sont planifiées sur les périodes du matin. Ainsi, le besoin maximal en lits des séances de chimiothérapie planifiées en chaque après-midi est limité à $Q_i=18 \times 4h = 72h$.

Les consultations s'effectuent dans 3 box de consultation le matin et 2 dans l'après-midi. L'interne de l'HDJ dispose d'un box dédié matin et après-midi. En conséquence, les 10 oncologues partagent les 14 créneaux de consultation disponible sur la semaine : 10 créneaux le matin et 4 créneaux l'après-midi. Une consultation dure environ 15 à 30 minutes en fonction de la compétence du médecin. Nous

supposons que le médecin peut faire jusqu'à 14 consultations le matin et 8 pour toute période t de l'après-midi à l'exception du vendredi après-midi où aucune consultation n'est autorisée. $N_t=0$ pour toute période t du vendredi après-midi. Par conséquent, pour une période avec n oncologues dans le planning médical y compris l'interne, la capacité de consultations est de $N_t = 14n$ pour une période du matin, de $N_t = 8n$ pour une période de l'après-midi, et de $N_t = 0$ pour vendredi après-midi.

Nous considérons la re-planification sur trois semaines consécutives, comportant quinze jours ouvrables et un jour férié durant la deuxième semaine. Plusieurs instances du problème ont été générées à partir des six mois d'enregistrement des deux premiers trimestres 2008 issus de la base des données de l'hôpital de jour. Comme cinq pourcent de temps d'injection sont absents, nous les avons générés aléatoirement pour avoir cinq scénarios différents. Pour chaque scénario et pour chacun des deux trimestres de 12 semaines, nous avons choisi les 10 semaines du milieu. Pour chaque semaine, nous ajoutons la semaine précédente et la semaine suivante pour former l'horizon de planification T . Un des cinq jours de la deuxième semaine est choisi comme jour férié. Cela permet de générer 500 instances de planification avec jours fériés.

Le planning médical et l'affectation initiale des patients sont obtenus comme suit. Pour chaque scénario, l'approche à 3-étapes du chapitre 3 est utilisée pour déterminer le planning médical pour chaque semestre et l'affectation initiale des patients pour chaque semaine.

Pour chaque séance, d'après nos discussions avec les oncologues, un décalage de plus de trois jours n'est pas souhaitable. Pour cela, la fenêtre de planification pour une séance initialement programmée au jour J est du jour $J-3$ au jour $J+3$ week-end compris. Les coûts de planification dépendent du décalage par rapport à l'affectation initiale. Deux structures de coûts de planification sont considérées. La re-planification en période t d'une séance i initialement planifiée en période t_i engendre un coût c_{it} de planification défini comme suit :

Coût linéaire : $c_{it} = \alpha|t - t_i|$ avec $\alpha = 1, 5, 10, 100$ et 1000

ou

Coût exponentiel : $c_{it} = e^{|t-t_i|}$

où $|t - t_i|$ est le nombre de périodes séparant t et t_i périodes de week-end comprises.

Comme dans le planning médical, les durées d'injection et les besoins en lits sont exprimés en unité élémentaire de temps de UET = 15 minutes. Par conséquent, $O_{max} = 648$ UET, $L_t = 16$ UET, $Q_t = 288$ UET. Le facteur de pénalité M dans le critère (6.8) est choisi suffisamment grand afin de limiter, le plus possible, le recours à la capacité supplémentaire de consultation des oncologues.

6.6.2 Résultats numériques

A. Complexité pratique de planification avec jours fériés

Nous avons utilisé le solveur CPLEX pour résoudre les 500 instances du modèle *MIPJF* de planification en semaines avec jours fériés avec 461 à 522 séances de chimiothérapie à re-planifier sur trois semaines de 15 jours, i.e. 30 périodes.

Pour le cas des coûts de planification exponentiel, i.e. $c_{it} = e^{|t-t_i|}$, la solution optimale du modèle *MIPJF* est toujours obtenue presque instantanément en moins de 0,5 seconde. Le modèle réussit toujours à placer l'ensemble des séances de chimiothérapie sans dépasser la capacité journalière des lits de $O_{max} = 648$ UET et sans consultations supplémentaires. Parmi les solutions optimales obtenues pour

différentes instances, le besoin maximal en lits varie de 461 à 643 UET, le besoin minimal de 292 à 421 UET, la valeur du critère de 591 à 1030.

Pour le cas des coûts de planification linéaire, i.e. $c_{it} = \alpha |t_i - t|$, le temps de calcul dépend fortement du paramètre α et il est très important lorsque α est petit. Néanmoins, nous avons remarqué que le modèle *MIPJF* arrive rapidement à retrouver une solution très proche de l'optimum, pour cela nous limitons le temps de calcul à 100 secondes. La solution optimale est toujours obtenue très rapidement pour $\alpha \geq 10$ et le gap d'optimalité de la solution obtenue avec $\alpha = 1$ est inférieur à 0,6%. Comme pour le cas des coûts exponentiels, le modèle réussit toujours à placer l'ensemble des séances de chimiothérapie sans dépasser la capacité journalière des lits de $O_{max} = 648$ UET et sans consultations supplémentaires. Parmi les solutions optimales obtenues pour différentes instances avec $\alpha = 1$, le besoin maximal en lits varie de 433 à 519 UET, le besoin minimal de 292 à 422 UET, la valeur du critère de 497 à 653. Nous remarquons que le faible coût de planification avec $\alpha = 1$ permet de bien mieux équilibrer les besoins en lits que dans le cas des coûts exponentiels.

B. Analyse de la planification du coût exponentiel

Nous analysons maintenant en détails la re-planification du modèle *MIPJF* avec coûts de planification exponentiels. Trois cas sont considérés : jour férié au début de semaine, jour férié au milieu de semaine, et jour férié en fin de semaine. Pour chaque cas, nous présentons une courbe de l'évolution des charges et un tableau qui résume les déplacements des séances.

La courbe de la Figure 6.1 représente graphiquement l'évolution de la charge des lits sur l'horizon de planification pour la re-planification des séances d'un jour férié au lundi de la semaine 2. La courbe bleue (en tirets) représente l'évolution de la charge initiale sans jour férié et la courbe rouge ($\alpha \exp$) représente l'évolution de la charge journalière des lits produite par le modèle *MIPJF* en considérant le jour férié avec coûts exponentiels. Le lundi de la deuxième semaine est le jour férié dans cette instance avec une charge nulle. Dans cet exemple, les coûts de déplacement des séances sont relativement faibles sur les deux premières périodes voisines (2.718 et 7.389) ainsi le modèle *MIPJF* déplace les séances du Lundi sur le mardi comme indiqué sur le Tableau 6.2 et remplace certaines séances de ce dernier sur le jour suivant pour respecter les contraintes de ressources et équilibrer les charges. D'un autre côté, le décalage induit par le week-end génère des coûts élevés qui empêchent le modèle de déplacer des séances du lundi sur le Vendredi de la semaine 1 (voir Tableau 6.2) et ainsi la contrainte sur la fenêtre de planification $[t_i^-, t_i^+]$ pour chaque séance est respectée. Remarquez que sur les deux extrémités de l'horizon de planification, le modèle génère des charges similaires aux charges de l'affectation initiale, cela est dû aux coûts exponentiels élevés.

La Figure 6.2 représente l'évolution journalière des charges avec comme jour férié le mercredi de la semaine 2. Comme ce dernier est situé au milieu de la semaine, le modèle *MIPJF* répartit ses séances de manière symétrique sur les jours avant et après. Notons que le modèle a également déplacé des séances de la première semaine afin de réduire le besoin journalier maximal, ces déplacements sont notés sur les premières lignes du Tableau 6.3. Remarquez que le modèle équilibre la répartition de la charge du mercredi en déplaçant deux tiers des séances de courte durée moyenne sur la journée du mardi et en mettant le tiers restant des séances avec des durées plus longues sur le jeudi.

La Figure 6.3 donne un exemple d'évolution journalière des charges de lits pour un vendredi férié de la semaine 2. Comme pour le premier exemple de la Figure 6.1, la présence du week-end empêche le modèle de déplacer des séances vers la première et la dernière semaine de l'horizon de planification. Ceci engendre une augmentation importante des charges sur la semaine du jour férié. Pour pouvoir placer les séances de longue durée, le modèle procède à des déplacements sur une même journée comme reporté sur la dernière ligne du Tableau 6.4. Il déplace les séances de courte durée du matin vers l'après-midi. Par ailleurs, les charges des autres semaines restent identiques aux charges de l'affectation initiale.

Nous remarquons qu'il n'y a pas de déplacement entre les semaines à cause de coûts de planification trop importants (403 pour déplacer une séance du vendredi matin au lundi matin ou réciproquement).

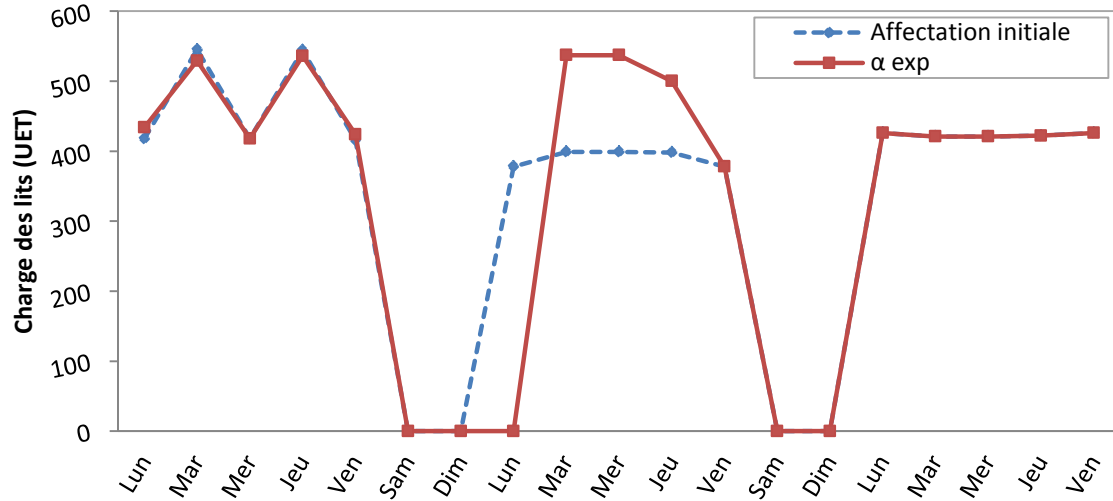


Figure 6.1 : re-planification des séances pour un lundi férié avec coût exponentiel

Tableau 6.2 : déplacements pour un lundi férié avec coût exponentiel

Affectation initiale	Destination	Nombre	Durée moyenne
Mar	Lun	1	16
Jeu	Ven	1	8
Lun	Mar	36	10
Mar	Mer	8	30
Mer	Jeu	3	30
Nombre total de jours de déplacement			5
Déplacements à un autre jour :			49
Déplacements dans le même jour :			9

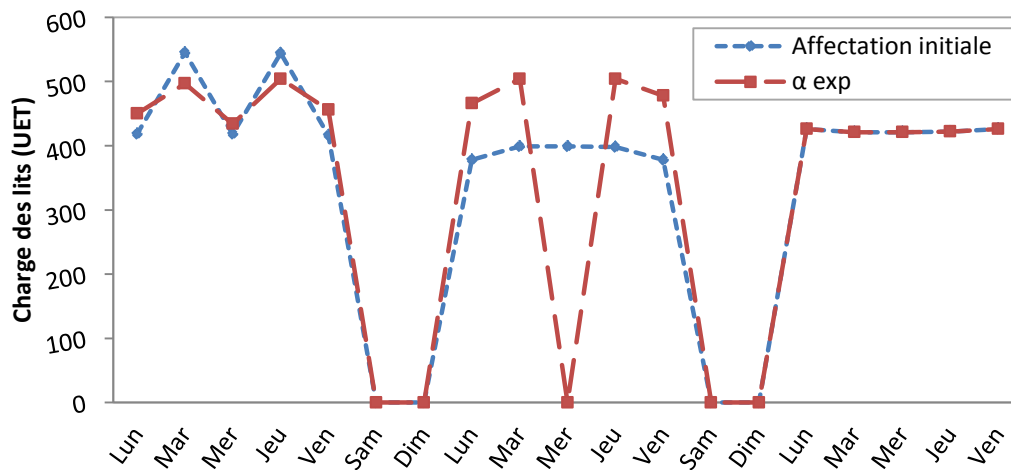


Figure 6.2: re-planification des séances pour un mercredi férié avec coût exponentiel

Tableau 6.3 : déplacements pour un Mercredi férié avec coût exponentiel

Affectation initiale	Destination	Nombre	Durée moyenne
Mar	Lun	2	16
Mar	Mer	1	16
Jeu	Ven	3	13,3
Mar	Lun	4	22
Mer	Mar	23	10,4
Mer	Jeu	12	15,7
Jeu	Ven	5	21,7
Total de jours de déplacement			9
Déplacements à un autre jour :			50
Déplacements dans le même jour :			8

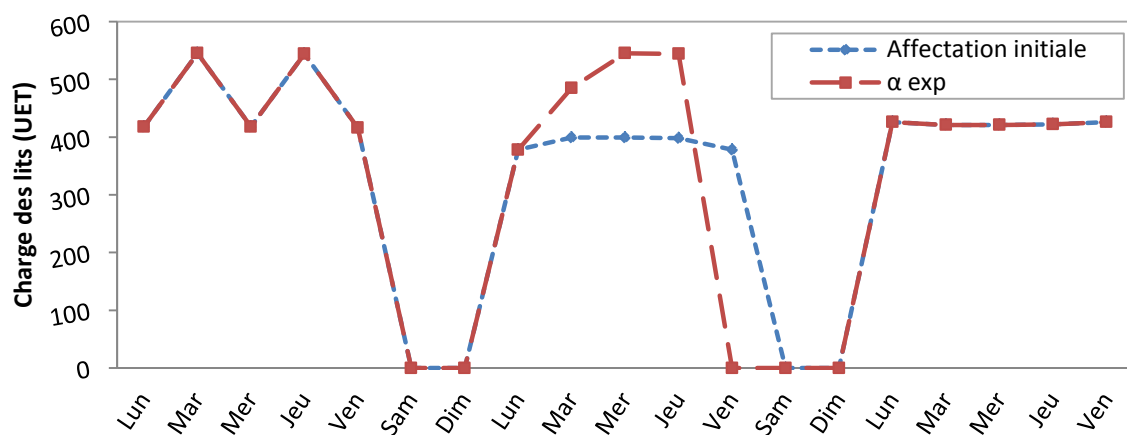


Figure 6.3 : re-planification des séances pour un vendredi férié avec coût exponentiel

Tableau 6.4 : déplacements pour un vendredi férié avec coût exponentiel

Affectation initiale	Destination	Nombre	Durée moyenne
Mer	Mar	5	22
Jeu	Mer	15	20,1
Ven	Jeu	34	10,8
Total de jours de déplacement			3
Déplacements à un autre jour :			54
Déplacements dans le même jour :			11

C. Analyse de la planification du coût linéaire

Nous analysons maintenant en détails la re-planification du modèle *MIPJF* avec coûts de planification linéaires. Trois même cas sont considérés : jour férié au début de semaine, jour férié au milieu de semaine, et jour férié en fin de semaine.

La Figure 6.4 donne une comparaison des charges journalières des lits pour les différentes valeurs de α (même instance que sur la Figure 6.1). Avec $\alpha=1$, le modèle *MIPJF* répartit efficacement la charge du jour férié sur les autres jours de la semaine et produit des charges des lits équilibré sur tout l'horizon de planification. De plus, avec $\alpha=1$, le modèle optimise l'affectation des séances de chimiothérapie sur la première semaine pour obtenir des besoins journaliers en lits mieux équilibrés qu'avec l'affectation initiale. Ce constat est normal, car durant les semaines avec jours fériés les contraintes de l'oncologue référent sont rompues temporairement, donnant plus de souplesse pour l'affectation, le détail des déplacements des séances est donné dans le Tableau 6.5. Le modèle *MIPJF* produit des résultats similaires pour les valeurs de $\alpha=5, 10$ et 100 . Contrairement au résultat avec $\alpha=1$, les valeurs élevées de α produisent des charges de lits importantes sur les deux jours suivant le jour férié et ne déplacent les séances au-delà des week-ends que rarement pour les séances avec des durées d'injection très longues, surtout pour des jours fériés qui tombe un Vendredi (Figure 6.6, Tableau 6.7) sur lesquels le modèle est plutôt guidé par la minimisation du besoin journalier maximal en lits. Pour un mercredi férié (Figure 6.5 et Tableau 6.6) les patients sont réparti de manière symétrique.

Contrairement à la planification avec coût exponentiel, les déplacements entre les semaines sont planifiés dans ce cas pour $\alpha < 1000$. La Figure 6.7 compare les planifications des coûts linéaires et exponentiels pour le cas d'un vendredi férié en relaxant la contrainte de charge maximale, i.e. $O_{max} = \infty$. La planification avec coût exponentiel est similaire à celle avec coût linéaire de coût moyen ($\alpha = 1$ et 1000) mais sans déplacements à une autre semaine. Cela engendre un besoin en lits plus élevé le mardi de la semaine 2.

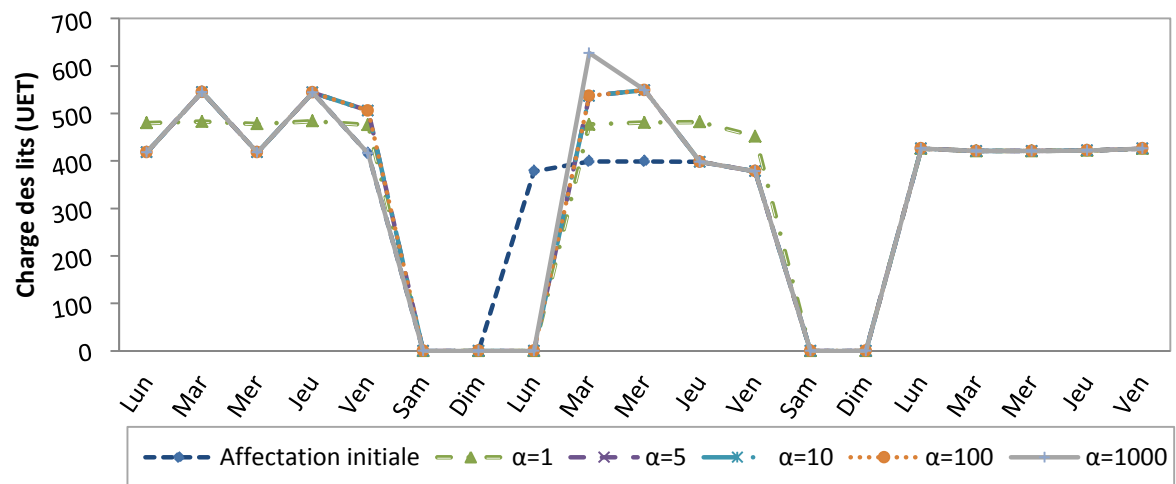


Figure 6.4 : re-planification des séances pour un lundi férié avec coût linéaire

Tableau 6.5 déplacements pour un lundi férié avec coût linéaire avec $\alpha = 1$

Affectation initiale	Destination	Nombre	Durée moyenne
Mar	Lun	3	23
Jeu	Mer	2	30
Lun	Ven	2	30
Lun	Mar	18	9,3
Lun	Mer	14	8
Mar	Mer	7	30
Mer	Jeu	2	19
Mer	Ven	2	30
Jeu	Ven	1	14
Total de jours de déplacement			9
Déplacements à un autre jour :			51
Déplacements dans le même jour :			0

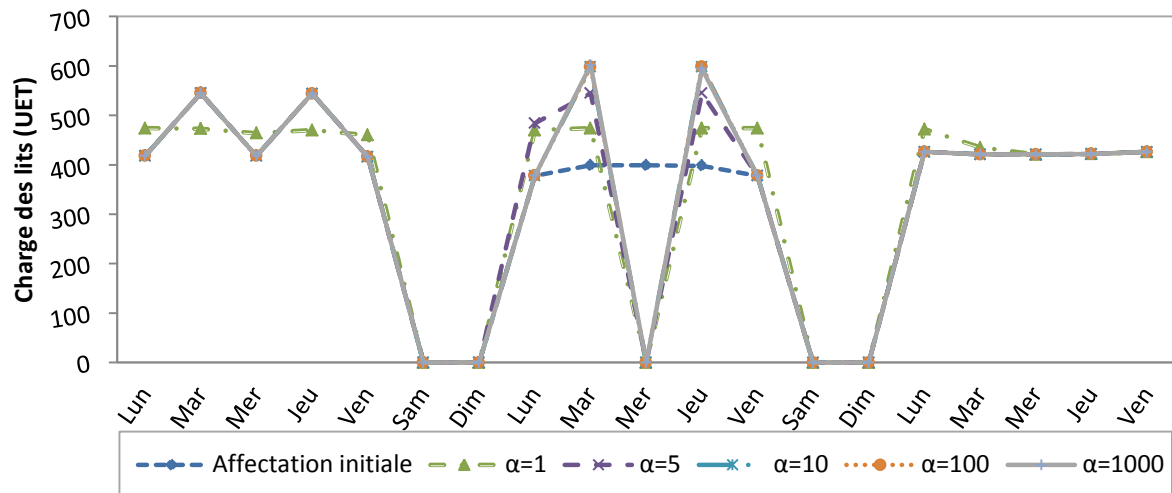


Figure 6.5 : re-planification des séances pour un mercredi férié avec coût linéaire

Tableau 6.6 : déplacements pour un mercredi férié avec coût linéaire avec $\alpha = 1$

Affectation initiale	Destination	Nombre	Durée moyenne
Mar	Lun	3	21,5
Mar	Mer	1	16
Jeu	Mer	1	30
Jeu	Ven	2	22
Mar	Lun	2	23
Mer	Lun	2	23
Mer	Mar	15	8,4
Mer	Jeu	16	7
Mer	Ven	2	30
Jeu	Ven	3	11
Jeu	Lun	2	30
Lun	Mar	1	14
Total de jours de déplacement			9
Déplacements à un autre jour :			50
Déplacements dans le même jour :			0

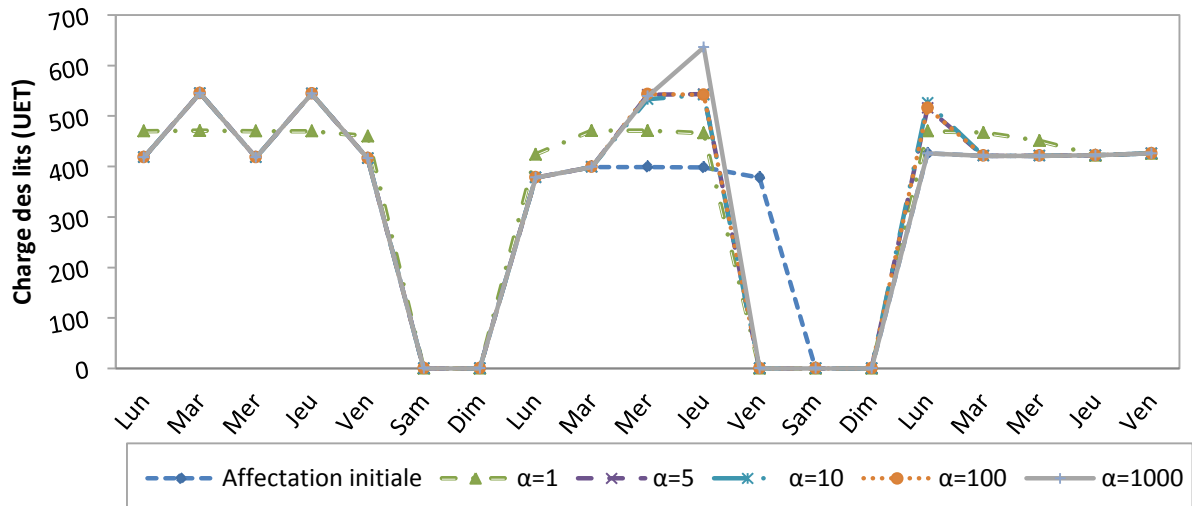


Figure 6.6 : re-planification des séances pour un vendredi férié avec coût linéaire

Tableau 6.7 : déplacements pour un vendredi férié avec coût linéaire avec $\alpha = 1$

Affectation initiale	Destination	Nombre	Durée moyenne
Mar	Lun	3	17,4
Mar	Mer	2	11
Jeu	Mer	1	30
Jeu	Ven	2	22
Mar	Lun	1	16
Mer	Lun	1	30
Mer	Mar	2	14
Jeu	Mar	1	30
Jeu	Mer	5	14,4
Ven	Mar	1	30
Ven	Mer	4	14,5
Ven	Jeu	25	6,8
Ven	Lun	4	30
Lun	Mar	1	16
Lun	Mer	1	30
Total de jours de déplacement			12
Déplacements à un autre jour :			54
Déplacements dans le même jour :			1

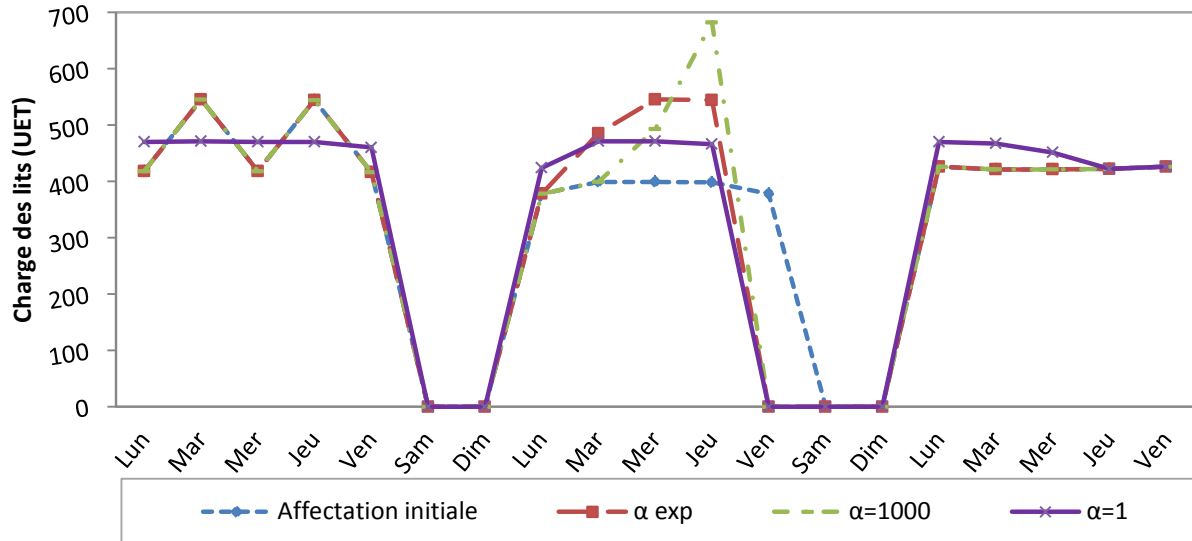


Figure 6.7 : comparaison des charges journalières des lits pour un vendredi férié

6.7 Conclusion

Ce chapitre est consacré à l'élaboration de méthodes pour remédier au problème des semaines comportant des jours fériés pour un hôpital de jour spécialisé en cancérologie. Les traitements étant cadencés suivant un protocole précis, les jours fériés perturbent énormément le fonctionnement du service et altèrent la qualité des soins. L'objectif est de pouvoir répartir la charge de travail du jour férié sur quelques jour en amont et en aval de ce dernier sans trop dégrader l'efficacité du traitement, ni surcharger le travail de l'HDJ.

Les résultats numériques prouvent l'efficacité du modèle *MIPJF* qui permet de répartir rapidement la charge du jour férié. Ces résultats montrent également la corrélation entre les coûts de déplacement d'une séance de chimiothérapie et la réaction du modèle. En effet, pour des coûts linéaires élevés ($\alpha=1000$ et α exponentiel) on obtient un meilleur respect du protocole de soins mais avec le risque de dépassement des capacités de consultation et/ou le dépassement du temps d'ouverture de l'hôpital (Figure 6.7). Par contre, avec de faibles coûts de déplacement des séances ($\alpha=1$) le modèle produit une meilleure répartition de la charge du jour férié avec un plus faible besoin journalier en lits.

La configuration idéale, est d'un côté de choisir des coûts faibles pour les patients dont le traitement se déroule normalement et qui ont moins de risques que leur état de santé se détériore brusquement, et d'un autre côté, de choisir des coûts élevés pour les patients dont le traitement est sensible et doivent respecter plus strictement les protocoles de soins. Enfin, la fenêtre de planification $[t_i^-, t_i^+]$ est un moyen supplémentaire qui permet au médecin de mieux refléter les possibilités de déplacement de la séance d'un patient.

Conclusion générale

En hôpital de jour, le patient ne reste que le temps de recevoir son traitement et rentre chez lui le jour même. Le déroulement du traitement est soigneusement planifié par l'équipe médicale en fonction de la situation du patient. Suite à l'étude de terrain que nous avons réalisé dans hôpital de jour et les données que nous avons recueillies dans la base des données, nous avons observé que les besoins journaliers en capacité des lits sont fortement déséquilibrés et crée une crise des lits. Avec l'augmentation de la demande de soins et l'absence de système de planification optimal offrant une vision globale de la disponibilité des ressources, de nombreux problèmes se manifestent : augmentation anormale des temps d'attente des patients, stress du personnel soignant, mauvaise exploitation des ressources critiques. Les personnels se plaignaient du manque de lits en hôpital de jour. Nous sommes donc amenés à étudier la gestion des lits en hôpital de jour où les patients viennent pour la chimiothérapie ambulatoire.

Pour un hôpital de jour en oncologie, nous avons identifié les décisions suivantes :

- V. **le planning médical** une fois par an afin de déterminer les périodes de travail des oncologues dans une semaine. dans le but d'équilibrer au mieux les besoins journaliers en lits. Nous avons proposé une formulation originale sous forme d'un modèle de programmation linéaire en nombres mixtes (MIP) et une approche en 3-étapes. Le modèle MIP prend en compte les principales caractéristiques des traitements en oncologie par chimiothérapie telles que les protocoles de soins et la relation patient-oncologue. Les résultats numériques obtenus avec des données recueillies sur le terrain, démontrent la capacité de l'approche en 3-étapes à bien équilibrer les besoins journaliers en lits en un temps raisonnable.
- VI. **l'affectation des nouveaux patients** qui détermine le jour de la chimiothérapie pour chaque patient entrant. Les conséquences de la gestion des emplois de temps déterminent profondément la charge journalière de l'hôpital. Comme chaque patient reçoit ces chimio suivant une fréquence sur plusieurs cycles, définit par le protocole de soins, le premier rendez-vous de ce dernier aura une incidence sur la charge de travail de l'HDJ sur toute la durée du traitement du patient. De ce fait, la planification du planning des patients ainsi que le planning des médecins (oncologues) est une problématique majeure dans la gestion d'un hôpital de jour en cancérologie. Nous avons présenté trois stratégies de planification et nous avons décrit un algorithme de simulation pour évaluer ces stratégies de planification. Les stratégies de planification proposées exploitent les informations contenues dans les protocoles de soins des patients et utilisent l'optimisation Monte Carlo pour mieux prévoir les besoins en ressources dans les semaines à venir pour les patients connus ou encore inconnus. L'optimisation Monte Carlo à encore démontrée son efficacité.
- VII. **la planification des rendez-vous** qui détermine l'horaire du rendez-vous pour la prochaine séance de chimiothérapie de chaque patient, afin de minimiser les temps d'attente des patients et de l'horaire d'ouverture de l'hôpital de jour. Nous avons présenté deux méthodes pour la résolution de ce problème : une approche basée sur la relaxation Lagrangienne et une heuristique basée sur une optimisation par recherche locale. Les expérimentations numériques réalisées sur des données réelles ont démontré la supériorité de l'approche basée sur la relaxation Lagrangienne face à l'heuristique de la recherche locale.
- VIII. **l'ordonnancement de la production des chimiothérapies.** Il s'agit de gérer l'ordre de préparation des médicaments cytotoxiques des différents patients dont la prescription est déjà validée par un médecin. L'ordonnancement de la préparation vise à optimiser le délai de fabrication, respecter les dates d'échéances des préparations, équilibrer les charges de travail des pré-

parateurs et éviter l'utilisation des heures supplémentaires. Cette partie n'est pas abordée dans cette thèse.

- IX. Planification des jours fériés :** permet de remédier au problème des semaines comportant des jours fériés. Les traitements étant cadencés suivant un protocole précis, les jours fériés perturbent énormément le fonctionnement du service et altèrent la qualité des soins. Nous avons développé un modèle en programmation linéaire en nombres mixtes permettant de répartir rapidement la charge du jour férié sur les jours en amont et en aval sans trop dégrader l'efficacité du traitement, ni surcharger le travail de l'HDJ.

Perspectives

Tout au long de cette étude, nous avons développé des méthodes efficaces pour résoudre les différentes problématiques soulevées en hôpital de jour. Néanmoins, certains points restent à améliorer et à approfondir. Tout d'abord, les méthodes développées pour l'optimisation du planning médical prennent en compte les contraintes de disponibilité (contraintes dures) des médecins mais ne considèrent pas leurs préférences. Ainsi, la première perspective d'amélioration est d'étendre les méthodes du planning médical pour prendre en compte les préférences des médecins moyennant un système de coûts par exemple. D'un autre côté, ces méthodes se basent sur l'historique réel des patients de l'hôpital de jour qui ne reflète pas forcément l'évolution de la demande de soins dans le futur. Ainsi, il serait intéressant de développer un modèle stochastique qui simule l'évolution de la demande.

Le développement d'un modèle stochastique précis des arrivées des patients, permettra également d'améliorer les stratégies d'affectation des nouveaux patients présentées dans le chapitre 4. Un autre levier d'amélioration concerne l'ordonnancement des rendez-vous journaliers traité dans le chapitre 5. Plus précisément, Hypothèse H5.2 qui suppose que les patients arrivent à l'heure car les patients en cours de traitement d'un cancer bénéficient d'un transport professionnel qui réduit le risque de retard. Néanmoins, la méthode pourrait être plus réaliste en incluant une probabilité de retard. Ensuite, l'hypothèse H5.3 suppose que les médicaments de la chimiothérapie soient prêts en un temps connu après la consultation du patient ce qui n'est pas toujours possible. Une solution serait de développer un système temps réel qui mis à jour l'ordonnancement des patients pour pallier aux aléas et réduire les temps d'attente des patients, mais sans trop modifier le planning car des changements fréquents ne seraient pas tolérés par les patients.

Index

3

3C, 17

A

Accélérateur, 21

adénocarcinomes, 16

ADN, 14

ARH, 17

C

cancérologie, 25

cancéropôles, 17

cancers hématopoïétiques, 16

carcinomes, 15

Cathéter central, 23

chimiothérapie, 24

curative, **41**

curiethérapie, 20

E

épithélium, 15

F

flux, 25

frottis, 17

H

HAD, 23

HDJ, 28

Helicobacter, 15

I

ICL, 30

IDE, 29

immunothérapie, 22

INCa, 17

L

l'imagerie médicale, 17

la relaxation Lagrangienne, 85

liposarcomes, 16

Loire, 30

LOLF, 9

lymphe, 15

M

mammographie, 17

métastases, 15, 17

MPC, 23

O

Oncoloire, 30

ostéosarcomes, 16

P

palliative, **41**

R

RCP, 17, 26

S

sarcomes, 16

T

T2A, 9

toxicité, **41**

Bibliographie

ATIH. "Statistiques PMSI." Lyon : [s.n.], 2010. Disponible sur : < <http://www.atih.sante.fr> >

Agur Z., Hassin R., Levy S. "Optimizing Chemotherapy Scheduling Using Local Search Heuristics." *Operations Research* [En ligne]. September 2006. Vol. 54, n°5, p. 829-846. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1287/opre.1060.0320> >

Andre T., Colin P., Louvet C., Gamelin E., Bouche O., Achille E., Colbert N., Boaziz C., Piedbois P., Tubiana-Mathieu N., Boutan-Laroze A., Flesch M., Buyse M., De Gramont A. "Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer: results of a randomized trial." *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* [En ligne]. 1 August 2003. Vol. 21, n°15, p. 2896-903. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2003.10.065> >

André T., Boni C., Mounedji-Boudiaf L., Navarro M., Tabernero J., Hickish T., Topham C., Zaninelli M., Clingan P., Bridgewater J., Tabah-Fisch I., De Gramont A. "Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer." *The New England journal of medicine* [En ligne]. 3 June 2004. Vol. 350, n°23, p. 2343-51. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa032709> >

Augusto V. *Modélisation, analyse et pilotage de flux en milieu hospitalier à l'aide d'UML et des réseaux de Petri*. Thèse de doctorat. Saint Etienne : Ecole nationale supérieure des Mines de Saint-Etienne, 2008.

Barjis J. "Healthcare simulation potentials and challenges." *Simulation* [En ligne]. August 2010. Vol. 86, n°8-9, p. 459-462. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1177/0037549710378929> >

Barton-Burke M., Wilkes G. M., Ingwersen K. *Cancer Chemotherapy: A Nursing Approach*. Sudbury, MA : Jones and Bartlett Publishers, Inc., 2001.

Blake J.T., Dexter F., Donald J. "Operating room managers' use of integer programming for assigning Block Time to surgical groups : A case study." *Anesthesiology*. 2002. Vol. 96, p. 718-724.

Blay N., Cairns J., Chisholm J., O'Baugh J. "Research into the workload and roles of oncology nurses within an outpatient oncology unit." *European Journal of Oncology Nursing* [En ligne]. March 2002. Vol. 6, n°1, p. 6-12. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1054/ejon.2001.0163> >

Bonadonna G., Valagussa P., Moliterno A., Zambetti M., Brambilla C. "Adjuvant cyclophosphamide, Methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer." *The New England Journal of Medicine*. 1995. Vol. 332, n°14, p. 901- 906.

Burnet N., Routsis D., Murrell P., Burton K., Taylor P., Thomas S., Williams M., Prevost A. "A tool to measure radiotherapy complexity and workload: Derivation from the basic treatment equivalent (BTE) concept." *Clinical Oncology*. 2001. Vol. 3, n°1, p. 14-23.

Cairo M. S. "Dose Reductions and Delays: Limitations of Myelosuppressive Chemotherapy." *Oncology*. 2000. Vol. 14, n°8, p. 21-31.

Cardoen B., Demeulemeester E., Beliën J., Beli J. "Operating room planning and scheduling: A literature review." *European Journal of Operational Research* [En ligne]. March 2010. Vol. 201, n°3, p. 921-932. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejor.2009.04.011> >

Cayirli T., Veral E., Rosen H. "Designing appointment scheduling systems for ambulatory care services." *Health Care Management Science* [En ligne]. February 2006. Vol. 9, n°1, p. 47-58. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1007/s10729-006-6279-5> >

Cayirli T., Veral E. "Outpatient scheduling in health care: A review of literature." *Production and Operations Management* [En ligne]. 5 January 2009. Vol. 12, n°4, p. 519-549. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1937-5956.2003.tb00218.x> >

Chaabane Sondes. *Gestion prédictive des Blocs Opératoires*. Thèse de doctorat. Lyon : Institut National des Sciences Appliquées, 2004.

Chahed Jebalia S. *Modelisation et analyse de l'organisation et du fonctionnement des structures d'hospitalisation à domicile*. Thèse de doctorat. Paris : Ecole Centrale des Arts et Manufactures Paris, 2008.

Chang J. "Chemotherapy dose reduction and delay in clinical practice : evaluating the risk to patient outcome in adjuvant chemotherapy for breast cancer." *European Journal of Cancer*. 2000. Vol. 36, n°1, p. 11-14.

Conforti D., Guerriero F., Guido R. "Non-block scheduling with priority for radiotherapy treatments." *European Journal of Operational Research*. February 2010. Vol. 201, n°1, p. 289-296.

Conforti D., Guerriero F., Guido R. "Optimization models for radiotherapy patient scheduling." *4OR*. 19 June 2007. Vol. 6, n°3, p. 263-278.

Delaney G., Bin Jalaludin G., Moylan E., Barton M. "The development of a model of outpatient chemotherapy delivery—Chemotherapy Basic Treatment Equivalent (CBTE)." *Clinical Oncology* [En ligne]. October 2002. Vol. 14, n°5, p. 406-412. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1053/clon.2002.0141> >

Dexter F., Lubarsky D. A. "Managing with information : Using surgical services information systems to increase operating room utilization." *ASA Newsletter*. 1999. Vol. 62, p. 6-8.

Dexter F., Traub R. D. "How to Schedule Elective Surgical Cases into Specific Operating Rooms to Maximize the Efficiency of Use of Operating Room Time." *Anesthesia & Analgesia*. 2002. Vol. 94, p. 933-942.

Di R. "Consequences of mucositis-induced treatment breaks and dose reductions on head and neck cancer treatment outcomes." *Journal of Supportive Oncology*. 2007. Vol. 5, n°9, p. 23-31.

Dussauchoy C., Combes C., Gouin F., Botti G. "Simulation de l'activité d'un bloc opératoire en utilisant des données recueillies au niveau d'un département d'anesthésie." In : *Conférence Francophone en Gestion et Ingénierie des Systèmes Hospitaliers, GISEH 2003*. [s.l.] : [s.n.], 2003. p. 381-91.

Fister K. R., Panetta J. C. "Optimal Control Applied to Cell-Cycle-Specific Cancer Chemotherapy." *Journal of Applied Mathematics*. 2000. Vol. 60, n°3, p. 1059-1072.

Gupta D., Denton B. "Appointment scheduling in health care: Challenges and opportunities." *IIE Transactions*. July 2008. Vol. 40, n°9, p. 800-819.

Harrold J. M., Parker R. S. "Clinically relevant cancer chemotherapy dose scheduling via mixed-integer optimization." *Computers & Chemical Engineering*. 2009. Vol. 33, n°12, p. 2042–2054.

Harrold John M. *Model-based design of cancer chemotherapy treatment schedules*. Thèse de doctorat. Pittsburgh : University of Pittsburgh, 2005.

Housseman S. *Modélisation et aide à la décision pour l'introduction de technologies communicales en milieu hospitalier*. Thèse. Saint-Etienne : Ecole des Mines de Saint-Etienne, 2011.

Institut National du Cancer. *La situation du cancer en France en 2011*. Boulogne-Billancourt : [s.n.], 2011.

Institut national du cancer. *Le traitement du cancer dans les établissements de santé en France en 2010*. Boulogne Billancourt : [s.n.], 2010.

Jalassi J. *Amélioration de la performance par la modélisation des flux logistiques des patients dans un service d'urgence hospitalier*. Thèse de doctorat. Paris : Université de Paris 8, 2009.

Jebali A. A. *Vers un outil d'aide à la planification et l'ordonnancement des ressources dans les services de soins*. Thèse de doctorat. Grenoble : Institut national polytechnique de Grenoble, 2004.

Karp R. M. "Reducibility Among Combinatorial Problems." *Complexity of Computer Computations*. 1976. p. 85-103.

Kergosien Y., Tournamille J.-F., Jaulin P., Laurence B., Yuan J., Billaut J.-C. "Planification et traçabilité de la production de chimiothérapies anticancéreuses : mise en place d'une solution intégrée performante." In : *Gestion et Ingénierie des Systèmes Hospitaliers*. [s.l.] : [s.n.], 2010.

Kharraja S., Chaabane Sondes, Marcon Eric. "Evaluation de performances pour deux modèles de programmation opératoire de bloc." In : *Conférence Internationale Francophone d'Automatique*. [s.l.] : [s.n.], 2002. p. 54-62.

Kharraja S. *Outils d'aide à la planification et l'ordonnancement des plateaux médico- techniques*. Thèse de doctorat. Saint Etienne : Université de Jean Monnet, 2003.

Lamiri M., Xie X., Doulgui A., Grimaud F. "A stochastic model for operating room planning with elective and emergency demand for surgery." *European Journal of Operational Research* [En ligne]. 16 March 2008. Vol. 185, n°3, p. 1026-1037. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejor.2006.02.057> >

Lamiri M., Xie X., Zhang S. "Column generation approach to operating theater planning with elective and emergency patients." *IIE Transactions* [En ligne]. 21 July 2008. Vol. 40, n°9, p. 838-852. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1080/07408170802165831> >

Lamiri M. *Planification des blocs opératoires avec prise en compte des aléas*. Thèse de doctorat. Saint Etienne : Ecole nationale supérieur des mines, 2006.

Lee S., Yih Y. "Analysis of an Open Access Scheduling System in Outpatient Clinics: A Simulation Study." *SIMULATION* [En ligne]. 6 January 2010. Vol. 86, n°8-9, p. 503-518. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1177/0037549709358295> >

Leonard R. C. F., Miles D., Thomas R., Nussey F. "Impact of neutropenia on delivering planned adjuvant chemotherapy : UK audit of primary breast cancer patients." *British Journal of Cancer* [En ligne]. 2003. Vol. 89, p. 2062 - 2068. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6601279> >

Luenberger D. G., Yinyu Y. *Linear and nonlinear programming (third edition)*. Standford,CA : Springer, 2008. ISBN : 0387745025.

Luh P., Debra H. "scheduling of manufacturing systems using the lagrangian relaxation technique." *IEEE Transactions on Automatic Control*. 1993. Vol. 38, n°7, p. 1066-1079.

Marcon Eric, Kharraja S., Smolski N., Luquet B., Viale J. . "Determining the number of beds in the postanesthesia care unit : a computer simulation approach." *Anesthesia & Analgesia*. 2003. Vol. 96, p. 1415-23.

Marcon Eric, Kharraja S. "Modèles et stratégies de programmation opératoire." *Journal Européen des Systèmes Automatisés*. 2003. Vol. 37, p. 687-716.

Martin R. B, Fisher M. E, Minchin R. F, Teo K. L. "Amathematical model of cancer chemotherapy with an optimal selection of parameters." *Mathematical Biosciences*. 1990. Vol. 99, n°2, p. 205–230.

Martin R. B, Teo K. L. "Optimal control of drug administration in cancer chemotherapy." In : *World Scientific: Singapore*. [s.l.] : [s.n.], 1994.

Martin R. B., Fisher M. E., Minchin R. F., Teo K. L. "Optimal control of tumor size used to maximize survival time when cells are resistant to chemotherapy." *Mathematical Biosciences*. 1992. Vol. 110, n°2, p. 201–219.

Matta M. E., Patterson S. S. "Evaluating multiple performance measures across several dimensions at a multi-facility outpatient center." *Health Care Management Science* [En ligne]. May 2007. Vol. 10, n°2, p. 173-194. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1007/s10729-007-9010-2> >

Mazier A., Billaut J.-C., Tournamille J.-F. "Scheduling preparation of doses for a chemotherapy service." In : *ORAHS'2007*. [s.l.] : [s.n.], 2007.

Mazier A., Xie X. "Scheduling Physician Working Periods of A Chemotherapy Outpatient Unit." In : *13th IFAC Symposium on Information Control Problems in Manufacturing*. Moscow : [s.n.], 2009. p. 772-777.

Mazier A. *Optimisation stochastique pour la gestion des lits d'hospitalisation sous incertitudes*. Thèse de doctorat. Saint Etienne : Ecole des Mines de Saint-Etienne, 2010.

Minoux M. *Programmation mathématique : Théorie et algorithmes*. Tome 1. Paris : Dunod, 1983. ISBN : 978-2-04-015487-5.

Minvielle E. "L'organisation du travail à l'hôpital, Gérer la singularité à grande échelle." *Revue française de gestion*. 1996. Vol. 109, p. 114-124.

Moisdon J.-C., Tonneau D. *La démarche gestionnaire à l'hôpital*. Seli Arsla. Paris : [s.n.], 1999.

Mougeot M. *Régulation du système de santé*. La Documen. Paris : La Documentation française, 1999. ISBN : 2-11-004164-1.

Petrovic S., Leung W., Song X., Sundar S. "Algorithms for radiotherapy treatment booking." In : *25th Workshop of the UK Planning and Scheduling Special Interest Group*. Nottingham : [s.n.], 2006. p. 105–112.

Pham D. N., Klinkert A. "Surgical case scheduling as a generalized job shop scheduling problem." *European Journal of Operational Research* [En ligne]. March 2008. Vol. 185, n°3, p. 1011-1025. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejor.2006.03.059> >

ROTH A. V., DIERDONCK R. "HOSPITAL RESOURCE PLANNING: CONCEPTS, FEASIBILITY, AND FRAMEWORK." *Production and Operations Management* [En ligne]. 5 January 2009. Vol. 4, n°1, p. 2-29. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1937-5956.1995.tb00038.x> >

Roland B., Cordier J., Tancrez J., Riane F. "Recovery Beds and Blocking in Stochastic Operating Theatres." In : *International Conference on Industrial Engineering and Systems Management*. MON-TREAL - CA : [s.n.], 2009. p. 1-11.

Rollin F. *L'hôpital de semaine comme outil d'amélioration de la prise en charge hospitalière : l'exemple du centre hospitalier de Coulommiers*. Thèse de doctorat. Rennes : École Nationale de la Santé Publique, 2004.

Ros I. *Medical Process Modeling: a Case Study Modeling Adult Outpatient Chemotherapy Using Little-JIL*. Thèse de doctorat. Massachusetts : University of Massachusetts, 2006.

Sadki A., Xie X., Chauvin F. "Bedload balancing for an oncology ambulatory care unit." In : *8th International Conference of Modeling and Simulation - MOSIM'10*. Hammamet : [s.n.], 2010a.

Sadki A., Xie X., Chauvin F. "Planning Oncologists of Ambulatory Care Units." *Decision Support Systems*. 2011a.

Sadki A., Xie X., Chauvin F. "Patients assignment for an oncology outpatient unit." In : *IEEE International Conference on Automation Science and Engineering*. Toronto : [s.n.], 2010b. p. 891 - 896. ISBN : 978-1-4244-5447-1.

Sadki A., Xie X., Chauvin F. "Appointment Scheduling of Oncology Outpatients." In : *IEEE International Conference on Automation Science and Engineering*. Trieste : [s.n.], 2011b. p. 513-518.

Santibanez P., Chow V. S., French J., Puterman M. L., Tyldesley S. "Reducing patient wait times and improving resource utilization at British Columbia Cancer Agency's ambulatory care unit through simulation." *Health Care Management Science* [En ligne]. March 2009. Vol. 12, n°4, p. 392-407. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1007/s10729-009-9103-1> >

Santibáñez P., Chow V., French J., Puterman M., Tyldesley S. "Reducing Patient Wait Times and Improving Resource Utilization at BCCA's Ambulatory Care Unit through Simulation." In : *Operations Research and Lean Health Care Conference*. Vancouver, BC : [s.n.], 2009. p. 1-13.

Seel M., Foroudi F. "Waiting for radiation therapy: Does it matter?" *Australasian Radiology*. 2002. Vol. 46, n°5, p. 275-279.

Smolski N., Marcon E., Chaabane S., Luquet B., Viale J. . "Impact des stratégies de brancardage sur l'occupation de la SSPI : Etude par simulation." In : *44ème Congrès national d'Anesthésie et de Réanimation*. [s.l.] : [s.n.], 2002.

Swan G. W., Vincent T. L. "Optimal control analysis in the chemotherapy of IgG multiple myeloma." *Bulletin of Mathematical Biology*. 1977. Vol. 39, n°3, p. 317–337.

Turkcan A., Zeng B., Lawley M. *Chemotherapy Operations Planning and Scheduling*. *Chemotherapy*. 2010. n°January 2005, p. 1-30.

Turkcan A., Zeng B., Muthuraman K., Lawley M. "Sequential clinical scheduling with service criteria." *European Journal of Operational Research* [En ligne]. November 2011. Vol. 214, n°3, p. 780-795. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejor.2011.05.023> >

VanBerkel P. T., Blake John T. "A comprehensive simulation for wait time reduction and capacity planning applied in general surgery." *Health Care Management Science* [En ligne]. September 2007. Vol. 10, n°4, p. 373-385. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1007/s10729-007-9035-6> >

Wijewickrama A., Takakuwa S. "Outpatient appointment scheduling in multi facility system." In : *Proceedings of the 2008 Winter Simulation Conference*. [s.l.] : [s.n.], 2008. p. 1563-1571.

Wood W. C., Budman D. R., Korzun A. H., Cooper M. R., Younger J., Hart R. D., Moore A., Ellerton J. A., Norton L., Ferree C. R. "Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma." *The New England journal of medicine* [En ligne]. 5 May 1994. Vol. 330, n°18, p. 1253-9. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199405053301801> >